



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

BENEFÍCIOS DA CAFEÍNA NA TERAPÊUTICA

Trabalho submetido por
Célia Pereira Ribeiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Isabel Margarida Costa

Outubro de 2013

Dedicatória

À minha família

Especialmente aos meus pais Jacinto Ribeiro e Maria Lucinda Cravo, que são essenciais para conseguir chegar mais além. Pelo apoio constante, pela força e coragem que me dão em todos os momentos da vida.

Agradecimentos

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para a conquista de mais uma etapa da minha vida. Mas especialmente agradeço,

À minha orientadora, Professora Isabel Margarida Costa, pelos sábios conselhos e todas as indicações dadas. A sua disponibilidade e profissionalismo foram imprescindíveis para a realização desta monografia,

A todos os professores do Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz, que de uma maneira geral permitiram que evoluísse a nível académico e até a nível pessoal,

Aos meus colegas de curso, em especial à Lara Oliveira, Sara Morais e Zaida Martins, que me acompanharam sempre bem de perto ao longo de 5 anos, onde partilhamos alegrias e angústias. Vou guardar comigo muitos momentos inesquecíveis,

Ao meu primo Ricardo Ribeiro, por estar sempre pronto a ajudar-me quando preciso, pela paciência e pelo interesse que demonstra no meu sucesso,

Ao meu namorado Tiago Valério, pela paciência, compreensão e apoio. Permitiu-me seguir em frente nos momentos mais difíceis,

E a todos os meus amigos que fazem parte da minha vida.

A todos Obrigada!

Resumo

A cafeína é uma substância amplamente consumida, principalmente pelas suas propriedades estimulantes. Mas é também utilizada a nível terapêutico, e são cada vez mais os estudos que procuram aprofundar e conhecer novas aplicações terapêuticas da cafeína.

Existe uma extensa literatura acerca do citrato de cafeína para o tratamento da apneia de recém-nascidos prematuros, e os estudos indicam que o tratamento com esta substância é eficaz e economicamente viável.

A cafeína também faz parte de alguns medicamentos por ser um adjuvante analgésico. Apesar de se ter iniciado a sua utilização com base em pouca evidência, uma revisão sistemática permite concluir que de facto a cafeína funciona como um adjuvante de substâncias analgésicas. Atualmente quer em Portugal como nos EUA, são vários os medicamentos que contêm cafeína na formulação.

Existem também vários estudos que indicam a cafeína como uma substância neuroprotetora, e como um alvo terapêutico para o tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e doença de Alzheimer. Contudo, ainda continua a ser um desafio poder indicar a cafeína para o tratamento destas doenças.

Para além disso, a cafeína pode ser útil terapeuticamente como protetora de cancro de pele não melanoma, ou para prevenção de formação de cataratas através da utilização de colírios de cafeína.

Finalmente, a cafeína é transversal a uma série de produtos em dermocosmética, contudo são poucos os estudos disponíveis, não sendo possível retirar conclusões consistentes.

Palavras-chave: Cafeína, Apneia, Adjuvante analgésico, Doenças neurodegenerativas.

Abstract

Caffeine is a substance which is widely consumed due to its stimulating properties. However, it is also used therapeutically, more and more studies are being done to discover new therapeutic methods of caffeine.

There is extensive literature about the citrate of caffeine for the treatment of apnea in premature newborns and studies indicate that treatment with this substance is effective and economically viable.

Due to the caffeine's analgesic adjuvant properties it is also part of some medications. Despite having initiated its use based on little evidence, a systematic review allows us to conclude that, in fact caffeine acts as an adjuvant of analgesic substances. Currently, in Portugal and in the USA, there are several medications that contain caffeine in its formulation.

There are also several studies that show that caffeine also functions as a neuroprotective substance, and as a therapeutic goal for the treatment and prevention of neurodegenerative diseases such as Parkinson's and Alzheimer's. However, it still continues to be a challenge to prescribe caffeine for the treatment of these diseases.

In addition, caffeine can be a therapeutically useful protector for non-melanoma skin cancers, or for the prevention of the formation of cataracts through the use of caffeine eye drops.

Finally, caffeine is transversal in a series of dermocosmetic products, however there are few studies available, not making it possible to have consistent conclusions.

Keywords: Caffeine, Apnea, Adjuvant analgesic, Neurodegenerative diseases.

Índice geral

Índice geral	11
Índice de figuras	13
Índice de tabelas	15
Lista de abreviaturas	17
1. Introdução	19
1.1. A cafeína	20
1.2. Farmacocinética	20
1.3. Mecanismo de ação da cafeína	22
1.3.1. Recetores de adenosina	22
1.3.2. Fontes de adenosina	24
1.3.3. Adenosina em estado fisiológico e patológico	25
2. Benefícios da cafeína no tratamento da apneia do recém-nascido prematuro	27
2.1. Apneia do recém-nascido prematuro	27
2.2. Tratamento com cafeína	29
2.2.1. Mecanismos de ação	30
2.2.2. Posologia	30
2.2.3. Duração do tratamento	33
2.3. Eficácia terapêutica e efeitos a curto e longo prazo	33
2.4. Profilaxia com cafeína	35
2.5. Extubação do tubo endotraqueal	36
2.6. Cafeína vs. Teofilina	36
3. Benefícios da utilização da cafeína como um adjuvante analgésico	37
3.1. A cafeína como um adjuvante analgésico	37

3.2.	Doses de cafeína utilizadas	38
3.3.	A cafeína para cefaleias.....	39
3.4.	Mecanismos de ação.....	39
3.5.	Exemplos de substâncias analgésicas com cafeína	40
3.5.1.	Tramadol e cafeína.....	40
3.5.2.	Morfina e cafeína	43
3.5.3.	Ibuprofeno e cafeína	43
3.5.4.	Paracetamol e cafeína	44
3.6.	Algumas associações de substâncias com cafeína comercializadas em Portugal e nos EUA	45
4.	Benefícios da cafeína na doença de Parkinson	47
4.1.	Doença de Parkinson.....	47
4.2.	A cafeína na doença de Parkinson	48
4.2.1.	A cafeína como uma substância neuroprotetora.....	49
5.	Benefícios da cafeína na doença de Alzheimer.....	53
5.1.	Doença de Alzheimer	53
5.2.	A cafeína na doença de Alzheimer	55
5.2.1.	A cafeína na redução dos níveis A β	57
6.	Outras aplicações da cafeína na terapêutica.	61
6.1.	Efeito protetor da cafeína no cancro de pele, induzido por raios UVB	61
6.2.	A cafeína em diversos cancros	63
6.3.	Efeito preventivo da cafeína na formação de cataratas	64
6.4.	Benefícios da cafeína para o tratamento dos sintomas de asma	65
6.5.	A cafeína em produtos de dermocosmética	66
6.5.1.	Benefícios da cafeína no tratamento de olhos inchados e rugas	66
6.5.2.	Benefícios da cafeína no tratamento da alopecia androgénica.....	68
6.5.3.	Benefícios da cafeína para o tratamento da lipodistrofia ginoide.....	69
7.	Conclusão	71
8.	Bibliografia	75

Índice de figuras

Figura 1.1.	Estruturas químicas da cafeína e dos metabolitos e percentagem de formação correspondente.....	21
Figura 1.2.	Adenosina em condições fisiológicas.....	24
Figura 1.3.	Adenosina em condições patológicas.	25
Figura 2.1.	Relação entre a dose inicial de manutenção de cafeína e aumentos de dose.	31
Figura 3.1.	Efeito antinocicetivo da cafeína (CAF) e tramadol (TRAM) na fase 1 de dor.....	41
Figura 3.2.	Efeito antinocicetivo da cafeína (CAF) e tramadol (TRAM) na fase 2 de dor.....	42
Figura 3.3.	Efeito antinocicetivo do tramadol (TRAM) com cafeína (CAF) em diferentes doses	42
Figura 3.4.	Comparação do efeito antinocicetivo do ibuprofeno (Ibu) e cafeína (Caf) isoladamente e em combinação.	44
Figura 5.1.	Placas amiloides e nódulos neurofibrilares.	54
Figura 5.2.	Redução (dose dependente) dos níveis A β através da cafeína numa cultura de células.....	58
Figura 5.3.	Efeito da cafeína nos níveis A β e sua relação com a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer..	59
Figura 6.1.	Aplicação tópica em ratos de cafeína e outros complexos de cafeína após exposição a radiação UVB, e correspondentes percentagens de células apoptóticas.....	63
Figura 6.2.	Opacidade de lentes induzida por raios UVB, no grupo de ratos tratados com placebo e com cafeína.	65
Figura 6.3.	Comparação da redução do inchaço dos olhos entre um gel com cafeína e outro sem cafeína.	67

Índice de tabelas

Tabela 1.1.	Alguns efeitos fisiológicos e patológicos resultantes da estimulação dos recetores de adenosina.....	23
Tabela 3.1.	Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação, em Portugal	45
Tabela 3.2.	Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação, nos EUA.	46

Lista de abreviaturas

Aβ	<i>Amyloid Beta</i> (Beta Amiloide)
ADP	<i>Adenosine Diphosphate</i> (Adenosina Difosfato)
AMP	<i>Adenosine Monophosphate</i> (Adenosina Monofosfato)
APP	<i>Amyloid Precursor Protein</i> (Proteína Precursora Amiloide)
ATP	<i>Adenosine Triphosphate</i> (Adenosina Trifosfato)
BHE	Barreira Hematoencefálica
COX-2	<i>Cyclooxygenase 2</i> (Ciclooxygenase 2)
ENTPD1	<i>Ectonucleoside Triphosphate Diphosphohydrolase 1</i> (Ectonucleosídeo Trifosfato Difosfohidrolase 1)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	<i>Gamma-Aminobutyric Acid</i> (Ácido Gama-Aminobutírico)
IL-1β	<i>Interleukin-1β</i> (Interleucina-1 β)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
MPTP	<i>1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine</i> (1-Metil-4-Fenil-1,2,3,6-Tetrahidropiridina)

NT5E	<i>5`-Nucleotidase Ecto</i> (Ecto-5`-Nucleotidase)
6-OHDA	<i>6-Hidroxydopamine</i> (6-Hidroxidopamina)
PS1	<i>Presenilin 1</i> (Presenilina 1)
PS2	<i>Presenilin 2</i> (Presenilina 2)
SNC	Sistema Nervoso Central
TNF	<i>Tumor Necrosis Factor</i> (Fator de Necrose Tumoral)
UVB	<i>Ultra Violet Burn</i> (Ultravioleta B)

1. Introdução

A cafeína é uma substância amplamente consumida, e apesar de estar mais associada ao seu consumo em bebidas, como o café e outras bebidas estimulantes, a cafeína pode também ser utilizada com finalidades terapêuticas (Echeverri, Montes, Cabrera, Galan, & Prieto, 2010).

A cafeína é utilizada como uma estratégia terapêutica em diferentes áreas médicas, e os efeitos biológicos desta substância são consequência da ação em diferentes alvos (Tavares & Sakata, 2012).

Existe já extensa literatura sobre a utilização de citrato de cafeína para o tratamento da apneia de recém-nascidos (Johnson, 2011), e há muitos anos que se atribui à cafeína o papel de adjuvante analgésico para algumas substâncias, como o paracetamol e o ácido acetilsalicílico (Derry, Derry, & Moore, 2012). Para além disso, são vários os estudos que referem a cafeína como alvo terapêutico para o tratamento e prevenção de doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson (Prediger, 2010) e de Alzheimer (Arendash & Cao, 2010). É de grande importância a investigação da cafeína para estas doenças uma vez que parece conferir neuroproteção e assim apresentar uma eventual capacidade de evitar a progressão destas doenças (Marques, Batalha, Lopes, & Outeiro, 2011). Encontra-se na literatura também algumas referências que atribuem à cafeína um efeito protetor no cancro de pele (Conney, Lu, Lou, Kawasumi, & Nghiem, 2013) e um efeito preventivo na formação de cataratas (Kronschlager et al., 2013). A cafeína pode ainda ser encontrada na composição de alguns produtos de dermocosmética indicados para tratamento de olhos inchados, rugas, alopecia e lipodistrofia ginoide (Fischer, Hipler, & Elsner, 2007; Roure, Oddos, Rossi, Vial, & Bertin, 2011; Bucay & Day, 2013).

Esta monografia pretende, através de uma revisão da literatura científica, sistematizar as diversas aplicações clínicas que a cafeína pode ter na terapêutica farmacológica.

Os efeitos adversos que podem existir com a utilização da cafeína não são considerados significativos, e a maioria dos autores referem a sua segurança (Heckman, Weil, & Gonzalez de Mejia, 2010). Devido à variabilidade interindividual a mesma dose de cafeína pode ser prejudicial para uma pessoa e ser bem tolerada noutra pessoa (Tavares & Sakata, 2012). Alguns dos efeitos adversos da cafeína incluem enxaqueca, cefaleia crónica, a nível do sistema nervoso central (SNC), a ansiedade, agitação, insônia, e aumento dos sintomas psicóticos em doentes esquizofrénicos, a nível cardiovascular, taquicardias, palpitações, arritmias, e a nível gastrointestinal, a gastrite (Heckman et al., 2010). Contudo ao longo da monografia serão referidos apenas os benefícios da cafeína na terapêutica, não havendo enfoque nos efeitos adversos.

1.1. A cafeína

A estrutura da cafeína foi descoberta na última década do século XIX, e é classificada como 1,3,7-trimetilxantina, mais vulgarmente conhecida como uma metilxantina (Tavares & Sakata, 2012).

Está presente em mais de 60 espécies de plantas, e o teor de cafeína que se obtém varia por exemplo com a espécie da planta, o local geográfico, as condições de cultivo, condições ambientais e o método de preparação usado (Heckman et al., 2010; Tavares & Sakata, 2012). Encontra-se normalmente em bebidas como o café, chá, guaraná, erva-mate e também se consegue obter a partir da cola, *Cola nítida* que tem maiores quantidades de cafeína (1,5 a 25%) e *Cola acuminata* com cerca de 2 % de cafeína (Atawodi et al., 2007). Está também presente no cacau, chocolate, em suplementos alimentares e produtos de dermocosmética (Echeverri et al., 2010; Eskelinen & Kivipelto, 2010; Heckman et al., 2010).

É das substâncias mais consumidas no mundo, seja por crianças ou adultos, mas enquanto nas crianças o consumo está mais associado aos refrigerantes, nos adultos está associado ao café (Heckman et al., 2010; Warzak, Evans, Floress, Gross, & Stoolman, 2011).

1.2. Farmacocinética

A cafeína apresenta uma rápida absorção por via oral, tem uma biodisponibilidade de 100% e a concentração plasmática máxima é atingida aproximadamente entre os 30 minutos e as 2 horas (Tavares & Sakata, 2012). A cafeína

é metabolizada no fígado, principalmente pela subfamília CYP 1A2 do citocromo P450, que por desmetilação forma os principais metabolitos, a paraxantina, teobromina e teofilina, e as suas estruturas químicas podem ser visualizadas na figura 1.1. Existem no entanto diferenças interindividuais na concentração plasmática que se atinge, ainda que com igual dose. Uma das razões reside nas variações de metabolismo devido a polimorfismos genéticos, indução ou inibição do citocromo P450 ou até mesmo doenças hepáticas (Heckman et al., 2010). Um exemplo relativamente à indução ou inibição do citocromo P450 ocorre com o consumo de alguns legumes, como a salsa, nabos e cenouras, que atrasam o metabolismo, uma vez que esses legumes diminuem a atividade da CYP 1A2; o contrário acontece com couve-flor, repolho e brócolos que ao aumentarem a atividade da CYP 1A2 aceleram o metabolismo da cafeína (Grosso & Bracken, 2005).

No entanto, há ainda uma pequena percentagem de cafeína que não sofre metabolização. A excreção é efetuada por via urinária, onde se podem encontrar os metabolitos juntamente com a cafeína inalterada (Grosso & Bracken, 2005; Echeverri et al., 2010; Tavares & Sakata, 2012). Esta metabolização e eliminação em recém-nascidos prematuros são limitadas, por imaturidade hepática e renal (Johnson, 2011).

Em adultos o tempo de semivida é 3 a 5 horas, enquanto que em recém-nascidos pode atingir 100 horas. Liga-se a proteínas plasmáticas, principalmente à albumina, numa percentagem de 10 a 35%, e o seu volume de distribuição é de 0.6 a 0.7 L.Kg⁻¹. Consegue atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e placentária (Tavares & Sakata, 2012).

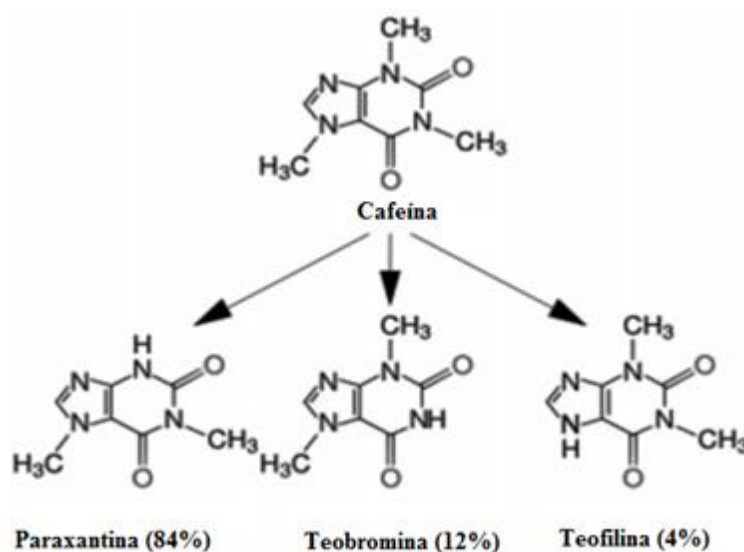


Figura 1.1. Estruturas químicas da cafeína e dos metabolitos e percentagem de formação correspondente. Adaptado de Heckman, Weil, & Gonzalez de Mejia, 2010.

1.3. Mecanismo de ação da cafeína

Os mecanismos de ação da cafeína ainda não são totalmente conhecidos. No entanto o principal mecanismo de ação ocorre através da inibição de recetores de adenosina. É por esta razão que serão referidos alguns aspetos do sistema adenosinérgico (Ribeiro & Sebastiao, 2010).

Muita investigação e muitos artigos relatam como os recetores de adenosina podem ser tidos em conta como alvos terapêuticos (Daly, 2007; Chen, Eltzschig, & Fredholm, 2013). Diversos estudos centram-se então em fármacos como potenciais alvos dos recetores de adenosina (agonistas ou antagonistas) para que possam ser indicados por exemplo para doenças neurodegenerativas, sendo que a cafeína é uma das moléculas em estudo (Muller & Jacobson, 2011).

1.3.1. Recetores de adenosina

A adenosina liga-se a recetores purinérgicos A_1 , A_{2A} , A_{2B} e A_3 . São recetores acoplados à proteína G, e foram inicialmente classificados como estimulantes da adenilato ciclase, A_2 , ou inibidores da adenilato ciclase, A_1 e A_3 (Wei, Li, & Chen, 2011). Estes encontram-se amplamente distribuídos e a sua ativação está associada a várias funções fisiológicas e patológicas, intervêm por exemplo no controlo do ritmo cardíaco, na regulação do sono, no controlo motor e ainda no controlo de doenças neurodegenerativas. Estas e outras funções da adenosina encontram-se na Tabela 1.1 (Ribeiro & Sebastiao, 2010; Chen et al., 2013).

O recetor A_1 é o recetor de adenosina mais conservado entre as espécies, e apesar de estar amplamente distribuído por todo o corpo, encontra-se maioritariamente no cérebro. Este inibe a atividade da adenilato ciclase, ativa os canais de potássio e bloqueia os canais de cálcio, e estes recetores estão ainda associados ao controlo da atividade neuronal, por bloqueio da libertação de neurotransmissores (Wei, Li, et al., 2011; Chen et al., 2013).

Já os recetores A_{2A} encontram-se maioritariamente no cérebro, células do baço, timo, leucócitos e plaquetas, mas também no coração, pulmão e vasos sanguíneos. No cérebro este recetor parece regular a atividade motora, o ciclo vigília-sono e morte celular. A nível periférico está associado na regulação da inflamação, na oxigenação do miocárdio, angiogénese e controlo do cancro.

Relativamente ao recetor A_{2B} , este é de entre os quatro o menos sensível, pelo que exigirá concentrações de adenosina que ultrapassem o estado fisiológico. Em estados de hipoxia, isquémia, ou inflamação, em que os níveis de adenosina se encontram elevados, os recetores A_{2B} proporcionam funções importantes como a adaptação do tecido para a hipoxia, maior tolerância em caso de isquémia e ainda atenuação da inflamação aguda (Wei, Li, et al., 2011; Chen et al., 2013).

Por fim, os recetores A_3 existem em baixos níveis na maioria das células, mas há um aumento da sua expressão em células sanguíneas de doentes com artrite reumatoide, doença de Crohn e cancro do cólon (Chen et al., 2013).

Uma forma que é usada para determinar as funções dos quatro recetores de adenosina é através de ratos genéticos “Knockout” ou seja, o rato não tem o gene que

Tabela 1.1. Alguns efeitos fisiológicos e patológicos resultantes da estimulação dos recetores de adenosina. Adaptado de Chen et al., 2013.

RECETOR A_1	RECETOR A_{2A}	RECETOR A_{2B}	RECETOR A_3
Inibição do fluxo sanguíneo renal	Vigília e locomoção	Doença falciforme	Aumento da ativação dos mastócitos
Inibição da lipólise	Neurodegeneração	Fibrose	Dor inflamatória
Vasoconstrição	Imunossupressão	Integridade vascular	Alívio da dor neuropática
Broncoconstrição	Vasodilatação e hipotensão	Pró-inflamação em lesões agudas e anti-inflamação em alguns estados de doença crónica	Controlo do cancro
Inibição da libertação de neurotransmissores	Vasodilatação coronária		
Inibição da libertação de insulina e glucagon	Inibição da agregação plaquetária		
Diminuição da frequência cardíaca	Angiogénese		
Ativação dos osteoclastos e reabsorção óssea	Doença falciforme		
Sono	Fibrose		
Analgesia			

codifica para o recetor, sendo os genes *Adora1*, *Adora2a*, *Adora2b* e *Adora3* que codificam respetivamente para os recetores A₁, A_{2A}, A_{2B} e A₃ (Chen, Yu, et al., 2010). Um exemplo pode ser com ratos “Knockout” *Adora2a*, que permitiu chegar à conclusão de que a inativação destes recetores faz com que haja neuroprotecção aquando de lesões cerebrais (Chen et al., 2013).

1.3.2. Fontes de adenosina

A concentração de adenosina no espaço extracelular resulta de vários processos biológicos, sendo eles a produção extracelular de adenosina, produção intracelular, por exemplo via S-adenosilhomocisteína, transporte, e ainda pelo metabolismo da adenosina em inosina ou adenosina monofosfato (AMP) (Latini & Pedata, 2001; Chen et al., 2013).

Como é possível ver pela figura 1.2, as fontes de adenosina extracelular resultam de dois processos, em que um deles é por transporte de adenosina do espaço intracelular através de transportadores bidireccionais (ao contrário dos neurotransmissores que são armazenados e libertados a partir de vesículas), mas é importante referir que a concentração de adenosina no espaço intracelular nunca pode ser zero e nem todas as células têm transportadores para a adenosina atravessar a membrana citoplasmática. O outro processo é através da hidrólise de nucleótidos de adenina no espaço extracelular, como a adenosina trifosfato (ATP) e adenosina difosfato (ADP). Então ocorre assim a conversão do ATP ou ADP para AMP através do ectonucleosídeo trifosfato difosfohidrolase 1 (ENTPD1) e em seguida há hidrólise do AMP em adenosina pela ecto-5'-nucleotidase (NT5E). O resultado final destes processos faz com que a concentração de adenosina seja aproximadamente 30 a 200 nM em condições fisiológicas (Wei, Li, et al., 2011; Chen et al., 2013).

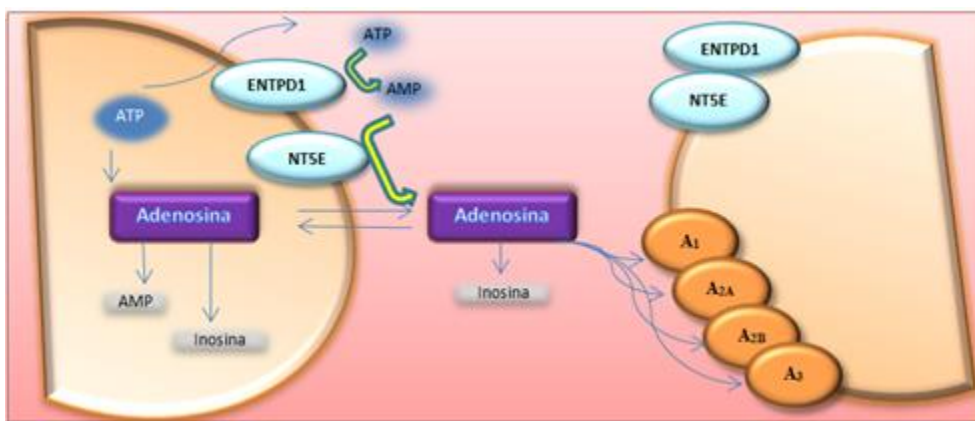


Figura 1.2. Adenosina em condições fisiológicas. Adaptado de Chen et al., 2013.

1.3.3. Adenosina em estado fisiológico e patológico

A adenosina é uma forma comum de sinalização de tecidos lesados, nomeadamente na lesão hepática aguda, lesão renal isquêmica, lesão pulmonar aguda, lesão traumática cerebral e também doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson e Huntington (Latini & Pedata, 2001; Chen et al., 2013). Assim a sinalização pela adenosina ocorre com o aumento da libertação do ATP intracelular, aumento da expressão do ENTPD1 e NT5E, aumento na expressão dos recetores de adenosina (principalmente A_{2B} e A_{2A}) e diminuição do metabolismo da adenosina, e assim tudo isto encaminha para um aumento de adenosina a nível extracelular. Na figura 1.3 é possível observar algumas das alterações mencionadas, sendo ilustradas com sombreado a vermelho. Com base em estudos, em caso de isquémia foram registados aumentos de adenosina até os 30 μ M, níveis significativamente acima do estado fisiológico. No entanto, para além do aumento da concentração de adenosina, há também o aumento de citocinas inflamatórias como a interleucina-1 β (IL-1 β) e o fator de necrose tumoral (TNF) (Gomes, Kaster, Tome, Agostinho, & Cunha, 2011; Chen et al., 2013).

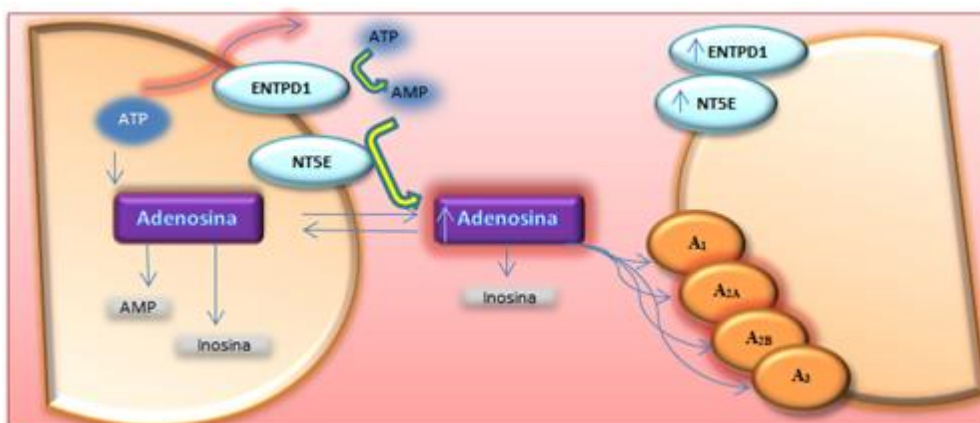


Figura 1.3. Adenosina em condições patológicas. Adaptado de Chen et al., 2013.

2. Benefícios da cafeína no tratamento da apneia do recém-nascido prematuro

Vários estudos apontam a cafeína como uma terapêutica eficaz na apneia do recém-nascido prematuro, e outros estudos investigam o papel desta substância como uma medida profilática. Já são indicadas algumas formas de como a cafeína atua, no entanto os detalhes ainda não são conhecidos.

2.1. Apneia do recém-nascido prematuro

Foi na década de 1960 e inícios do ano de 1970 que a apneia em prematuros começou a ser mais estudada (Johnson, 2011; Picone, Bedetta, & Paolillo, 2012). Os bebês prematuros ainda têm o sistema respiratório imaturo, e consequentemente poderá levar à ocorrência de apneias. Considera-se que a apneia seja uma paragem respiratória e que pode estar associada a bradicardias, hipotonia e à dessaturação de oxigénio. Relativamente ao tempo em segundos que se considera existir numa apneia, ainda não é bem definido, sendo então referidos vários valores, como por exemplo até mais de 15 a 20 segundos (Zhao, Gonzalez, & Mu, 2011).

Este é um dos problemas respiratórios mais comum dos recém-nascidos. Quanto mais prematuro for o bebé, maior é a probabilidade de ter apneias (Comer, Perry, & Figgitt, 2001; Sale, 2010). Aproximadamente 7% dos bebês que nascem entre as 34 e 35 semanas têm apneias, já entre as 32 e 33 semanas cerca de 14%, entre as 30 e 31 semanas 54% e quando nascem com menos de 30 semanas, cerca de 80% sofrem de apneias (Sale, 2010). Uma vez que nos últimos anos houve avanços nos cuidados aos prematuros, consequentemente houve uma maior taxa de sobrevivência de prematuros

com menos semanas de gestação, e assim o aumento da prematuridade levou a que também aumentasse o número de recém-nascidos que sofrem de apneia (Francart, Allen, & Stegall-Zanation, 2013).

As apneias podem-se classificar como centrais (em que deixa de haver respiração e não há esforço respiratório), obstrutivas (neste caso há tentativa em respirar e a obstrução pode ser na faringe e laringe) e mistas, que começam por uma apneia central e depois passam a obstrutivas, podendo haver sinais de hipoxemia e bradicardia (Moriette, Lescure, El Ayoubi, & Lopez, 2010; Sale, 2010; Mathew, 2011). No caso de apneias curtas (menos de 10 segundos), na maioria são do tipo central, já as apneias longas na maioria das vezes são do tipo mistas (Moriette et al., 2010).

Relativamente às causas da apneia, para além da imaturidade do sistema respiratório, a apneia também está relacionada à passagem de um ambiente pobre em oxigénio para um ambiente rico em oxigénio aquando do nascimento, e o ajuste que os bebés prematuros têm de fazer não é facilitado pelo facto de o SNC estar ainda imaturo. Para além disso, em caso de hipoxia inicialmente o bebé prematuro faz hiperventilação, mas ocorre de seguida uma depressão ventilatória que é prejudicial. Finalmente pode ainda haver uma base genética para a apneia (Zhao et al., 2011), estudos revelam por exemplo que mutações genéticas são razões para as alterações do controlo respiratório, no entanto não está bem definido a responsabilidade de alguns fatores ambientais (Bloch-Salisbury et al., 2010).

Há outros fatores que podem predispor ou até mesmo agravar a apneia, desde lesões no SNC, a infeções (por exemplo meningites), flutuações da temperatura ambiente, fármacos (por exemplo opioides), doenças pulmonares, flexões do pescoço, obstrução nasal, atraso do esvaziamento gástrico (Sale, 2010; Mathew, 2011; Zhao et al., 2011), e fumar durante a gravidez (Bloch-Salisbury et al., 2010). Para além disso, alguns autores referem que o refluxo gastro esofágico pode estar associado à apneia. Ambos são comuns em prematuros, no entanto não há ainda certezas desta relação, e não há ainda evidência de que o tratamento do refluxo traga melhoras para a diminuição da existência de apneias (Abu-Shaweesh & Martin, 2008; Sale, 2010; Mathew, 2011).

A curto prazo a apneia pode causar hipoxemia, bradicardias (cerca de 75% no caso de apneias com mais de 20 segundos) e alterações da pressão arterial (Sale, 2010; Mathew, 2011; Picone et al., 2012), e a longo prazo seria uma diminuição do desenvolvimento neurológico, contudo ainda é difícil estabelecer esta ligação (Janvier et al., 2004; Moriette et al., 2010).

Os recém-nascidos que sofrem de apneias recorrentes estão predispostos a episódios de hipoxia intermitente, mas estes episódios também estão associados à utilização de ventilação mecânica. Nos prematuros extremos de baixo peso, o número de episódios vai aumentando ao longo das primeiras 4 semanas de vida, mas depois há uma diminuição lenta. Estes episódios de hipoxia intermitente podem encaminhar para complicações, como a retinopatia do prematuro (pode ocorrer em 84% dos prematuros com menos de 28 semanas) e problemas de desenvolvimento cerebral (York, Landers, Kirby, Arbogast, & Penn, 2004; Martin, Wang, Koroglu, Di Fiore, & Kc, 2011). A retinopatia do prematuro é provocada por alterações no desenvolvimento vascular da retina, que se realiza da 16ª semana de gestação até à 40ª semana, e pode levar a grande perda de visão ou mesmo cegueira. As alterações de vascularização são resultantes dos desequilíbrios dos níveis de oxigénio (Di Fiore et al., 2010).

Por todas estas complicações que podem surgir com as apneias de prematuros, justifica-se um conjunto de cuidados essenciais e desenvolvimento de estratégias terapêuticas de forma a proporcionar o bem-estar e a saúde dos recém-nascidos.

2.2. Tratamento com cafeína

Inicialmente a única solução existente para tratar as apneias, era recorrer à ventilação mecânica e à oxigenoterapia. De seguida começou a utilizar-se a aminofilina em supositórios (indicada para a asma) como uma solução alternativa, e foi depois de duas a três décadas de estudo que se verificou que as metilxantinas (como a teofilina e a cafeína) eram benéficas para o tratamento da apneia de prematuros (Johnson, 2011).

A primeira forma de cafeína utilizada para o tratamento da apneia do recém-nascido foi benzoato de cafeína, que era administrado via intramuscular. No entanto havia efeitos de hiperbilirrubinémia, e só depois surgiu o citrato de cafeína. Antes da existência de apresentações a nível comercial, as farmácias hospitalares faziam as suas próprias preparações, que estavam contudo associadas a erros de composição e ainda problemas de estabilidade. E só em 1999, é que foi aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA), as apresentações comerciais de citrato de cafeína oral, e em 2000 o citrato de cafeína injetável (Johnson, 2011). O citrato de cafeína foi um dos 10 medicamentos mais prescritos na unidade de cuidados intensivos neonatais a partir de 2005, e pode ser indicado para profilaxia ou tratamento de episódios de apneia (Francart et al., 2013).

2.2.1. Mecanismos de ação

Existe atualmente disponível o medicamento Peyona[®], que contém na formulação citrato de cafeína, e existe sob a forma de solução oral e solução para perfusão. Esta formulação é de 20 mg de citrato de cafeína/ml, que correspondem a 10 mg de cafeína. Após administração oral, as concentrações plasmáticas máximas atingem-se entre os 30 minutos e as 2 horas. Os valores da margem terapêutica da cafeína são entre os 8 mg/L e os 30 mg/L, mas não têm sido relatados problemas até níveis de 50 mg/L (RCM-Peyona, 2009; Picone et al., 2012).

O mecanismo de ação específico da cafeína para o tratamento das apneias, não é ainda bem conhecido, mas sabe-se que é um estimulante respiratório. Aponta-se para a capacidade da cafeína em estimular os centros respiratórios, em aumentar, as ventilações por minuto, a sensibilidade ao dióxido de carbono, a atividade diafragmática, o consumo de oxigénio, e diminuir a depressão respiratória provocada pela hipoxia (Mathew, 2011; Picone et al., 2012).

A cafeína atravessa a BHE, e é antagonista dos recetores de adenosina, nomeadamente A₁ e A_{2A}. Uma vez que a adenosina está associada à depressão do centro respiratório, sendo a cafeína antagonista, este efeito fica bloqueado (Henderson-Smart & De Paoli, 2010; Johnson, 2011; Gaytan & Pasaro, 2012). Para além disso, inibição das fosfodiesterases, regulação da libertação de cálcio, e interferência com recetores de ácido gama-aminobutírico (GABA), são possíveis vias de ação da cafeína (Gaytan & Pasaro, 2012).

Em ratos, a administração crónica de cafeína, aumentou a expressão dos recetores A₁ e A_{2A} em várias regiões do cérebro, e proporcionou alterações nas funções cardiorrespiratórias destes recetores (Gaytan & Pasaro, 2012). A sua ação pode ser pelo bloqueio especificamente dos recetores de adenosina A_{2A}, co-localizados aos recetores GABA (neurotransmissor inibidor do SNC), impedindo assim a depressão respiratória (Abu-Shaweesh & Martin, 2008; Mathew, 2011).

2.2.2. Posologia

Recomenda-se que se inicie o tratamento com uma dose de carga de 20 mg de citrato de cafeína por Kg de peso corporal, administrado por perfusão intravenosa, de forma lenta ao longo de 30 minutos. Após 24 horas administram-se doses de manutenção de 5 mg/Kg/dia, também de forma lenta ao longo de 10 minutos, via

intravenosa, ou 5 mg/Kg/dia via oral através de um tubo nasogástrico. Se não existir resposta terapêutica pode administrar-se uma segunda dose inicial de 10-20 mg/Kg, e depois de 24 horas administram-se doses de manutenção de 10 mg/Kg (RCM-Peyona, 2009; Johnson, 2011; Picone et al., 2012).

Podem ser necessário alguns ajustes de dose, nomeadamente para lactentes muito prematuros (menos de 28 semanas e menos de 1 Kg), lactentes com insuficiência renal e/ou hepática, lactentes que já foram tratados anteriormente com teofilina (já que a teofilina é metabolizada em cafeína), e lactentes cujas mães ingeriram elevadas quantidades de cafeína durante a gestação (RCM-Peyona, 2009).

Relativamente às doses de manutenção de cafeína, um estudo recente avaliou a relação da dose usada, com as respostas à terapêutica de prematuros com menos de 28 semanas. Este é um estudo retrospectivo de 2009 a 2011, em que foram incluídos 89 prematuros com um peso médio de 0.844 Kg. A dose de manutenção foi em média 7.9 mg/kg/dia e a dose de carga foi 20 mg/kg/dia de citrato de cafeína. Foram elaborados dois grupos, o primeiro que usou doses iniciais de manutenção mais baixas (≤ 7.9 mg/Kg/dia) de onde faziam parte 51 prematuros, e o segundo com doses mais elevadas (> 7.9 mg/Kg/dia) constituído por 38 prematuros. No grupo de baixas doses, 94.1% necessitaram de intervenções clínicas, já o grupo de doses elevadas apenas 76.3% necessitaram de intervenções. Para além disso, neste último grupo apenas 19 tiveram aumentos de dose, enquanto que no grupo de doses mais baixas, registaram-se 55 aumentos de dose. Portanto, com doses iniciais de manutenção mais baixas de cafeína, houve a necessidade de mais intervenções clínicas como por exemplo aumentos de dose como é possível ver na figura 2.1 na área do retângulo a vermelho. Desta forma, este

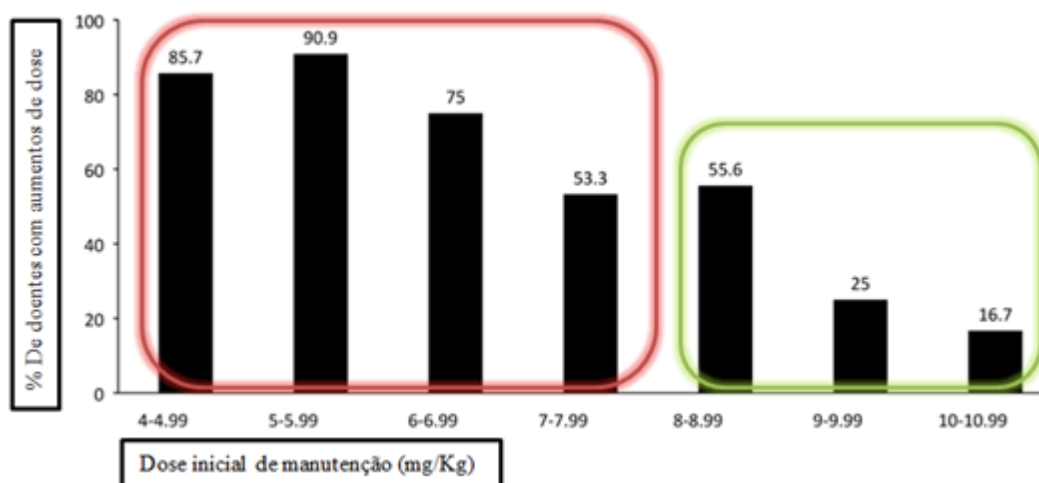


Figura 2.1. Relação entre a dose inicial de manutenção de cafeína e aumentos de dose. Adaptado de Francart, Allen, & Stegall-Zanation, 2013.

estudo conclui que para prematuros com menos de 28 semanas, começar com doses de manutenção de cafeína maiores de 7.9 mg/kg/dia é vantajoso, por diminuir o número de intervenções clínicas, e ainda ajuda os profissionais de saúde a distinguir se se trata de uma apneia que não está a ser superada por se estar em níveis sub-terapêuticos ou se se está perante uma apneia causada por exemplo por uma infeção (Francart et al., 2013).

Para avaliar se é ou não útil as medições das concentrações plasmáticas de cafeína, durante o tratamento das apneias, foi realizado um estudo retrospectivo de um período de 5 anos, que incluiu recém-nascidos prematuros que foram tratados com cafeína e que tinham valores de concentrações plasmáticas registados. Os recém-nascidos tinham em média 28 semanas e um peso de 1030 g (Natarajan, Botica, Thomas, & Aranda, 2007).

Dos valores que se obtiveram, os níveis variaram dos 3 aos 23.8 mg/L, sendo que na maioria os valores centraram-se no intervalo 5 a 20 mg/L. Este intervalo manteve-se independentemente das semanas de vida do prematuro e manteve-se também nos prematuros com alterações da função hepática e renal (neste caso apenas existia uma pequena amostra), e assim todos os prematuros estavam dentro da janela terapêutica (Natarajan et al., 2007).

Assim, o estudo concluiu que não há necessidade de monitorização da cafeína durante o tratamento das apneias. No entanto a monitorização pode justificar-se em alguns casos específicos, como por exemplo em prematuros em que não se verifica eficácia terapêutica, ou em prematuros em que há sintomas de toxicidade (Natarajan et al., 2007; Johnson, 2011).

Por fim relativamente às concentrações de cafeína, é importante fazer referência às concentrações encontradas no sangue do cordão umbilical, já que cafeína tem a capacidade de atravessar a placenta. Uma vez que o consumo de cafeína é comum em grávidas (cerca de 95% das grávidas consomem alguma cafeína, através de alimentos ou medicamentos) é importante saber se cafeína no sangue do cordão umbilical influencia nos episódios de apneia (Souza & Sichieri, 2005). Foi realizado um estudo coorte prospetivo, com recém-nascidos que tinham menos de 37 semanas e peso de 1 Kg a 2 Kg, num período de 3 anos. Foram feitos dois grupos de recém-nascidos, um em que foi detetada cafeína no sangue do cordão umbilical e outro grupo em que não havia presença de cafeína no sangue do cordão umbilical. O grupo com cafeína apresentou em média uma concentração de 2.3 µg/ml, que resultou de um elevado consumo de cafeína pela mãe; foi neste grupo que houve uma tendência para as apneias

aparecerem mais tarde, mas não houve diminuição das apneias comparativamente ao outro grupo, o que é explicável porque os níveis de cafeína estão abaixo dos níveis terapêuticos (Hentges, Guedes, Silveira, & Procianoy, 2010).

2.2.3. Duração do tratamento

O momento de finalização da administração de cafeína para o tratamento da apneia é controverso (Picone et al., 2012). É necessário ter em conta que a cafeína em prematuros apresenta um tempo de semivida longo, aproximadamente 90 a 100 horas (Picone et al., 2012; Tavares & Sakata, 2012). Outro fator importante é que alguns prematuros respondem a baixos níveis de cafeína. Assim, por exemplo se um prematuro tiver uma concentração de 15 mg/ml, 8 dias depois tem 4 mg/ml após descontinuação do tratamento. Ou seja, uma semana depois do tratamento, o prematuro ainda não desenvolveu episódios de apneia pois estava sob o efeito da cafeína, já que até aos 4 mg/ml de cafeína ainda se pode verificar eficácia terapêutica para alguns prematuros, e desta forma uma semana não é suficiente para garantir que um novo episódio futuro de apneia não acontecerá (Spitzer, 2012). Por estas razões recomendam-se alguns cuidados, no momento de atribuição de alta hospitalar. É importante ter em conta a idade gestacional do recém-nascido, as frequências das apneias e a idade da última apneia, de forma a precaver episódios futuros (Lorch, Srinivasan, & Escobar, 2011). Se houver reaparecimento da apneia, então o tratamento deve ser de novo iniciado (RCM-Peyona, 2009). Uma outra forma de se proceder, é fazer a descontinuação do tratamento ainda no hospital e aguardar 5 a 7 dias, e quando lhe for atribuída alta, deve ser feita uma análise da concentração da cafeína (para verificar se se encontra já em níveis sub-terapêuticos) e avaliação da estabilidade da criança (RCM-Peyona, 2009; Spitzer, 2012).

2.3. Eficácia terapêutica e efeitos a curto e longo prazo

Um dos maiores ensaios clínicos randomizados, para avaliar a segurança e eficácia da cafeína (a curto e longo prazo) no tratamento da apneia, recorreu a um grupo de 1006 prematuros tratados com cafeína, que foi comparado a um grupo controlo de 1000 prematuros. Receberam via intravenosa uma dose de carga de 20 mg/Kg de citrato de cafeína, e 10 mg/Kg para manutenção. As doses eram adaptadas caso houvesse

sintomas de toxicidade (taquicardia, agitação, tremores). Os dias de tratamento foram 37 dias para o grupo da cafeína e 26 dias para o grupo controlo (Schmidt et al., 2006). Com este e outros estudos, concluiu-se que a cafeína reduz significativamente a incidência de displasia broncopulmonar, reduz os recursos à pressão positiva contínua das vias aéreas e o tratamento com oxigénio. Estes foram suspensos uma semana mais cedo no grupo dos prematuros tratados com cafeína (Schmidt et al., 2006; Davis et al., 2010; Mathew, 2011). Para além disto, durante a suspensão da ventilação mecânica, num estudo houve melhorias da função do pulmão e também mais força muscular respiratória (Kassim, Greenough, & Rafferty, 2009). A pressão positiva contínua das vias aéreas é usada uma vez que através de tubos nasais, cânulas nasais ou máscaras, permite reduzir a obstrução das vias aéreas (Sale, 2010) havendo assim melhorias na oxigenação, e ainda diminuição do esforço respiratório e existência de bradicardias (Zhao et al., 2011). E ainda a partir de uma revisão sistemática, chegou-se à conclusão de que com a cafeína há melhoras nos episódios de apneia e houve uma diminuição da utilização da ventilação com pressão positiva intermitente (Henderson-Smart & De Paoli, 2010). Num outro estudo, recém-nascidos prematuros com 29 semanas em média e um peso de 1200 g, demonstrou-se um aumento da atividade elétrica cerebral, mas não foi detetado para além das 2h após a administração de cafeína via intravenosa. Este aumento da atividade é importante para não haver anos mais tarde, problemas de aprendizagem e memória destes prematuros (Supcun, Kutz, Pielemeier, & Roll, 2010).

Os estudos para avaliar os efeitos da cafeína a longo prazo revelam que a cafeína ainda pode trazer outros benefícios com a sua utilização no tratamento da apneia (Schmidt et al., 2006). A partir de uma revisão sistemática, há evidência de que há um menor risco de doença pulmonar crónica e de paralisia cerebral nos prematuros que foram tratados com cafeína, em comparação aos grupos controlo de placebo ou sem terapêutica medicamentosa (Henderson-Smart & De Paoli, 2010). E um maior número de bebés sem problemas no desenvolvimento cerebral em comparação a um grupo placebo é outro dos benefícios (Davis et al., 2010; Henderson-Smart & De Paoli, 2010; Mathew, 2011). Uma possível explicação é que o grupo placebo recebeu a pressão positiva contínua das vias aéreas por mais tempo que o grupo da cafeína. Como este tratamento pode promover uma lesão pulmonar, que é um fator de risco para a displasia broncopulmonar, este é também um fator de risco para o deficiente desenvolvimento cerebral (Schmidt et al., 2007).

Para além da eficácia, o tratamento da apneia de prematuros com citrato de cafeína, é vantajoso a nível económico. Um estudo retrospectivo concluiu que tanto a curto prazo como a longo prazo, os custos são menores com os prematuros tratados com citrato de cafeína comparativamente aos custos de um grupo placebo. Tal pode ser explicável já que há custos associados por exemplo à ventilação e à morbilidade pelo deficiente desenvolvimento cerebral, que são mais existentes nos prematuros que não usaram a cafeína (Dukhovny et al., 2011).

É ainda importante referir que os prematuros são um grupo de risco para bronquiolites, que são caracterizadas por inflamação e obstrução dos bronquíolos. Ocorrem frequentemente nos primeiros 2 anos de vida das crianças e estão associadas a apneias. Um estudo coorte retrospectivo foi realizado para analisar a eficácia da cafeína nesta situação, contudo não há ainda evidência para incentivar o uso de cafeína, e assim mais estudos são necessários (Duffett, Liu, Deshpande, & Choong, 2012).

2.4. Profilaxia com cafeína

Relativamente ao uso da cafeína de forma profilática, pode-se ter em conta duas situações. A primeira para evitar as apneias do recém-nascido prematuro e neste caso não existe evidência de diferenças significativas entre cafeína e placebo (Picone et al., 2012). A segunda, para evitar apneias pós anestesia (Mueni, Opiyo, & English, 2009).

A anestesia de recém-nascidos prematuros nos primeiros 6 meses de vida é crítica, já que tende a surgir algumas complicações. Uma destas complicações são as apneias com ou sem bradicardias. Alguns fatores de risco estão associados, por exemplo a idade pós-concepcional, história de episódios de apneia anteriores, história de doença pulmonar crónica, doenças neurológicas e anemia (Walther-Larsen & Rasmussen, 2006). A administração de cafeína pode prevenir e reduzir apneias e bradicardias pós-operatórias. No entanto ainda é necessário mais investigação acerca das dosagens mais eficazes. (Mueni et al., 2009).

Recomenda-se que haja uma monitorização pós-operatória destes recém-nascidos. Entre as 44 e 46 semanas a monitorização deve ser de 12 horas, e entre as 46 e 60 semanas monitorizar durante 6 horas, mas se tiverem fatores de risco associados, aumentar para as 12 horas (Walther-Larsen & Rasmussen, 2006).

2.5. Extubação do tubo endotraqueal

Uma vez que o tempo prolongado de utilização de ventilação mecânica está associado a doenças pulmonares, há a necessidade de diminuir esse tempo (Steer et al., 2004). Para além disso está associado à extubação, posteriores episódios de apneia. Por isto e segundo uma revisão sistemática para a extubação endotraqueal, com 7 ensaios incluídos, recomenda-se o uso de metilxantinas como a cafeína, que estimulam a respiração e evitam o insucesso do processo (Henderson-Smart & Davis, 2010).

Já foram realizados vários estudos para saber quais as doses recomendadas, mas mesmo com essas doses pode haver falhas, e pensa-se que quanto mais prematuro for o recém-nascido maiores são as doses necessárias (Steer et al., 2004).

Uma dose de 20 mg/Kg de citrato de cafeína 24 horas antes de proceder à extubação, e uma dose de manutenção de 10 mg/Kg, que deve ser administrada durante alguns dias (Spitzer, 2012). Para chegar a estes valores já vários estudos foram realizados. Um estudo por exemplo analisou um grupo de prematuros que recebeu 20 mg/Kg e outro grupo que recebeu 5 mg/Kg, que lhes permitiu concluir que as falhas para extubação foram menores no grupo que recebeu 20 mg/Kg, e deste grupo o maior sucesso foi relativamente aos prematuros com menos de 28 semanas (Steer et al., 2004).

2.6. Cafeína vs. Teofilina

Tanto a cafeína como a teofilina são eficazes para o tratamento da apneia de prematuros, e inicialmente a teofilina era a primeira escolha. Mas desde que a FDA aprovou a cafeína, esta passou a ser o tratamento de primeira linha (Mathew, 2011).

Segundo uma revisão sistemática os benefícios a curto prazo da cafeína e da teofilina são semelhantes. Contudo no que diz respeito a efeitos adversos a cafeína é mais vantajosa, por apresentar por exemplo menor risco de toxicidade, já a teofilina necessitava de monitorização dos níveis séricos. Para além disso, é a cafeína que tem um maior tempo de semivida, que permite apenas uma dose diária, tem uma maior margem terapêutica, e maior penetração no SNC. Mas é importante referir que ainda são necessários mais ensaios clínicos, para comparar a teofilina e a cafeína, no que diz respeito a efeitos a longo prazo (Henderson-Smart & Steer, 2010; Johnson, 2011).

3. Benefícios da utilização da cafeína como um adjuvante analgésico

Já existe alguma informação disponível acerca da utilização da cafeína como um adjuvante analgésico. Vários estudos e revisões sistemáticas verificaram a eficácia desta substância, contudo só algumas associações de doses é que se revelam adequadas. Assim já há vários medicamentos com cafeína comercializados que veiculam cafeína com esta finalidade.

3.1. A cafeína como um adjuvante analgésico

Inicialmente a cafeína foi adicionada a formulações analgésicas, com o propósito de ultrapassar os efeitos sedativos (Sawynok, 2011a).

Na década de 1960 e 1970, os estudos clínicos não revelaram diferenças entre os analgésicos que não tinham a cafeína associada, e os analgésicos com cafeína na formulação. Foi na década de 1980 que a cafeína foi considerada como um adjuvante analgésico, ou seja favorecendo e melhorando a ação de uma substância analgésica, como por exemplo o paracetamol ou o ibuprofeno. Desta forma a literatura aponta para que a cafeína possa por exemplo, ajudar no alívio de dores de cabeça, dores pós-operatórias, pós-parto e menstruais (Sawynok, 2011a; Derry et al., 2012). Contudo, muitos dos estudos não permitiram revelar uma forte evidência de que a cafeína era um bom adjuvante analgésico, já que alguns estudos randomizados que comparam a substância analgésica associada à cafeína, com a mesma dose de substância analgésica usada isoladamente concluíam que se justificava esta junção, mas outros estudos

contradiziam aquele facto. Então a cafeína começou por ser associada a analgésicos com base em pouca evidência científica (Derry et al., 2012).

De forma a garantir uma terapêutica mais correta com base em altos níveis de evidência, havia a necessidade de se estudar de forma profunda este tema, e fazer uma análise da literatura. Surgiu então uma revisão sistemática em 2012, que incluiu 19 estudos. Nestes estudos, em geral a população tinha idade igual ou superior a 18 anos, e na maioria eram do sexo feminino. Os indivíduos intervenientes no estudo não podiam consumir qualquer fonte de cafeína durante os estudos. Foram estudadas diferentes tipos de dor, dor pós-parto, pós-operatória, dor de cabeça (cefaleia de tensão, enxaqueca), dor de garganta e dismenorreia. As doses de cafeína associadas aos analgésicos (paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, diclofenac e ácido tolfenâmico) variaram desde os 50 mg aos 200 mg, sendo que na maioria dos estudos as doses variaram de 100 mg a 200 mg, mas para análise foram criados 3 grupos, os que tinham menos de 65 mg, um grupo com um intervalo dos 70 mg aos 150 mg, e o último que incluía os estudos com mais de 150 mg de cafeína (Derry et al., 2012).

Esta revisão sistemática apontou para um efeito benéfico relativamente à utilização da cafeína como um adjuvante analgésico, este mesmo benefício foi comparável para as dores de cabeça e dor pós-operatória, e atingiu-se de igual forma para doses de cafeína iguais ou superiores a 100 mg. No entanto, usaram-se poucos analgésicos e portanto não é possível generalizar e garantir o mesmo benefício da cafeína com outros analgésicos. A principal conclusão retirada desta revisão sistemática é de que a cafeína é um adjuvante analgésico eficaz em dores agudas, com doses de cafeína de 100 mg ou mais (Derry et al., 2012).

3.2. Doses de cafeína utilizadas

Doses baixas de cafeína (doses que não alcançam um efeito analgésico adjuvante) e que se atingem com o consumo diário a partir do café e outras bebidas, podem inibir os efeitos antinocicetivos, e assim prejudicar os efeitos terapêuticos de alguns fármacos como a amitriptilina e venlafaxina, que são atualmente explorados para a dor neuropática (Sawynok, 2011a; Sawynok, 2011b).

Diversos estudos que comparam diferentes doses de cafeína, para associar às substâncias analgésicas, indicam que só algumas combinações de doses irão proporcionar o aumento da eficácia analgésica (Sawynok, 2011b).

3.3. A cafeína para cefaleias

A ingestão de cafeína pode ser útil para alívio de dores de cabeça pós-operatórias por exemplo (Sawynok, 2011a), e pensa-se que as ações vasoconstritoras da cafeína, por bloqueio dos recetores de adenosina, possam permitir o alívio dessas dores de cabeça (Shapiro, 2008; Sawynok, 2011a).

Um tratamento possível é a combinação de paracetamol e ácido acetilsalicílico com cafeína para o tratamento de vários tipos de cefaleias e sintomas associados a enxaquecas. A particularidade da adição de cafeína aos analgésicos demonstra vantagens, uma vez que há aumento do efeito analgésico, e permite uma dose menor de cada substância analgésica. Consequentemente há redução de efeitos adversos, que se revela importante por exemplo no caso do paracetamol, pois é uma substância que está associada a toxicidade hepática (Anneken, Evers, & Husstedt, 2010).

3.4. Mecanismos de ação

Ainda não são bem compreendidas as vias mecanicistas da cafeína, relativamente à sua capacidade de ser um adjuvante analgésico. De qualquer forma pensa-se que a cafeína possa proporcionar (ainda que haja informações contraditórias) a melhor absorção do fármaco analgésico, por exemplo do paracetamol e do ácido acetilsalicílico (Lopez et al., 2006); fazer o bloqueio da nociceção via sistema adenosinérgico; diminuir a transcrição da enzima ciclooxygenase 2 (COX-2), por bloqueio dos recetores A_{2A} ; indica-se também que a cafeína pode atuar pelo bem-estar e por alterações de humor, que se podem confundir com o suposto alívio da dor, tal aconteceu num estudo com ciclistas que tinham dores musculares (Dellermalm, Segerdahl, & Grass, 2009); ou ainda por possíveis propriedades analgésicas próprias da cafeína (Derry et al., 2012). Assim, não se sabe se a cafeína atua por alterações farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas (Lopez et al., 2006).

Pode-se então dizer que ainda existem dificuldades, já que os estudos para demonstrar e explicar o efeito analgésico direto da cafeína em humanos, não têm sido bem-sucedidos. Um estudo que avaliou a possibilidade de a cafeína por si só atenuar a dor isquémica, não demonstrou nenhum efeito (Dellermalm et al., 2009), mas alguns estudos com ratos já apontam para a existência desses efeitos, com doses de 35 a 100 mg/Kg, ou mesmo até com doses de 2.5 a 10 mg/Kg em ratos, a partir de testes de formalina (Sawynok, 2011b).

No entanto, algumas hipóteses de como a cafeína atua, podem ser descartadas. Por exemplo, a cafeína é inibidora das fosfodiesterases mas só em elevadas concentrações, e portanto esta não será uma explicação (Dellermalm et al., 2009).

De uma maneira geral, as opiniões de diversos autores dirigem-se principalmente para o fato de a cafeína ser antagonista dos recetores de adenosina. Assim, a cafeína também é antagonista dos recetores A_1 , mas estes a nível periférico promovem a antinociceção, e desta forma o bloqueio destes recetores não é conveniente, não sendo uma justificação para a forma de como a cafeína atua. Ao contrário do recetor anterior, recetores A_{2A} e A_{2B} , a nível periférico são conhecidos pela nociceção. A partir de estudos com antagonistas seletivos para estes recetores, conseguiu-se verificar o papel destes na nociceção, já que aqueles antagonistas seletivos foram bons analgésicos nesses estudos (Abo-Salem et al., 2004). Então o bloqueio dos recetores A_2 pela cafeína pode ajudar no alívio da dor (Sawynok, 2011b).

Mas, é importante referir que a cafeína não é seletiva para os recetores mencionados anteriormente, e assim pode haver uma neutralização de efeitos. Outros mecanismos estarão por de trás do efeito analgésico que a cafeína proporciona. No entanto os detalhes de como tudo se processa ainda não são bem conhecidos (Abo-Salem et al., 2004; Renner et al., 2007; Dellermalm et al., 2009; Sawynok, 2011b).

3.5. Exemplos de substâncias analgésicas com cafeína

3.5.1. Tramadol e cafeína

O tramadol é um analgésico potente bastante utilizado. É indicado para o tratamento da dor moderada a grave, nomeadamente para determinadas situações como, dor pós-operatória, traumatismos e inflamações (Sousa, Franco, Ashmawi, & Posso Ide, 2008).

Um estudo recente com ratos foi elaborado com o intuito de analisar a associação da cafeína ao tramadol. A avaliação dos efeitos antinocicetivos foi através de testes de formalina, que se diferencia dos demais testes de dor, pois permite verificar a resposta do animal a uma dor contínua e moderada gerada por tecido lesionado (Sousa et al., 2008). Os ratos foram injetados com formalina nas patas, e foram colocados em câmaras, de onde foram observados de 5 em 5 minutos, com a duração de uma hora. Neste período de tempo quantificou-se movimentos, como as elevações das patas, ou

uma mordedura ou um lamber de uma pata (Diaz-Reval, Carrillo-Munguia, Martinez-Casas, & Gonzalez-Trujano, 2010). Com estes testes de formalina, há uma primeira fase de dor, caracterizada por estimulação direta dos nociceptores, e uma segunda fase em que a dor surge por processos inflamatórios (Sousa et al., 2008). A medição do efeito antinocicetivo para a primeira fase foi até aos primeiros 10 minutos, e a segunda fase dos 15 aos 60 minutos (Diaz-Reval et al., 2010).

Para avaliar uma possível interação sinérgica entre cafeína e o tramadol foram usadas quatro doses diferentes de tramadol (4.9 mg/Kg, 8.8 mg/Kg, 15.6 mg/Kg e 20.8 mg/Kg) e três doses diferentes de cafeína (1 mg/Kg, 3.16 mg/Kg e 10 mg/Kg). As doses usadas nestes estudos não podem ser aplicadas diretamente aos doentes, mas este estudo permite indicar a utilidade da adição da cafeína, uma vez que também permitirá uma redução na dose de tramadol usada, e consequentemente menos efeitos adversos, principalmente em tratamentos de longo prazo (Diaz-Reval et al., 2010).

Como é possível observar na figura 3.1, o tramadol demonstra um efeito dose dependente, já a cafeína não demonstra efeito nesta fase, possivelmente pelos diferentes mecanismos envolvidos nas duas fases (Diaz-Reval et al., 2010).

Já na segunda fase, o tramadol continua a ter um efeito dose dependente, e a cafeína demonstra também ter o mesmo comportamento, como é possível observar na figura 3.2. Para além disso o efeito antinocicetivo do tramadol é maior nesta fase (Diaz-Reval et al., 2010).

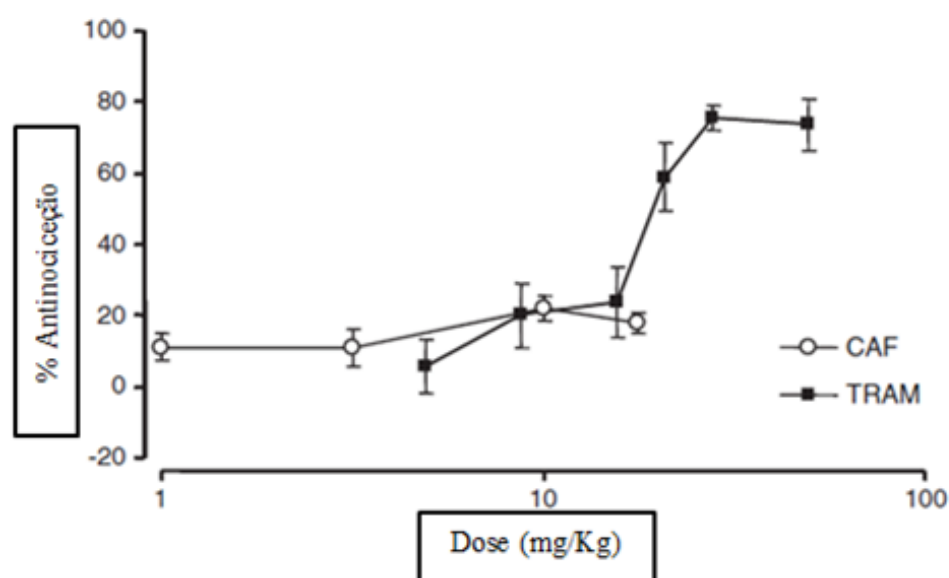


Figura 3.1. Efeito antinocicetivo da cafeína (CAF) e tramadol (TRAM) na fase 1 de dor. Adaptado de Diaz-Reval, Carrillo-Munguia, Martinez-Casas, & Gonzalez-Trujano, 2010.

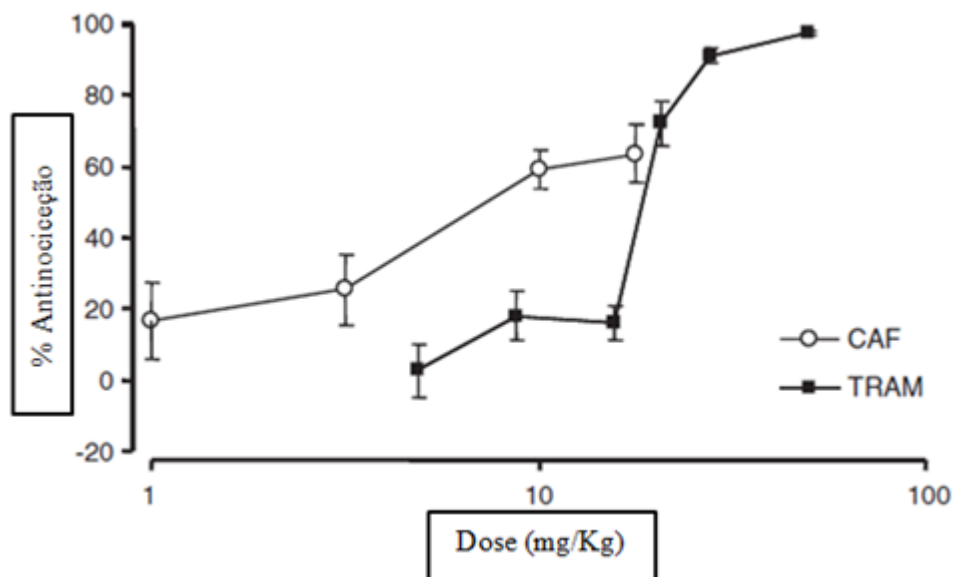


Figura 3.2. Efeito antinociceptivo da cafeína (CAF) e tramadol (TRAM) na fase 2 de dor. Adaptado de Diaz-Reval et al., 2010.

Quando se associou a cafeína ao tramadol com diferentes doses, ilustrado na figura 3.3, foi evidente o maior efeito antinociceptivo, comparado ao efeito do tramadol sozinho. Neste estudo foi possível verificar que o maior efeito (98,3%) foi proporcionado com 8.8 mg/Kg de tramadol e 10 mg/Kg de cafeína. Para se atingir o mesmo efeito apenas com tramadol, era necessário 34.54 mg/Kg, uma quantidade superior quatro vezes aproximadamente.

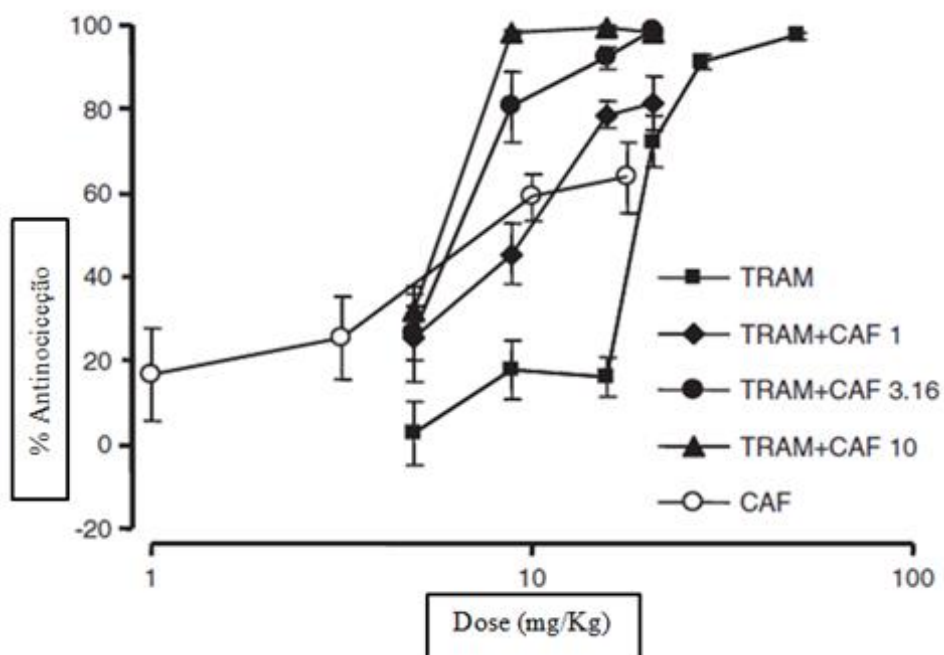


Figura 3.3. Efeito antinociceptivo do tramadol (TRAM) com cafeína (CAF) em diferentes doses. Adaptado de Diaz-Reval et al., 2010.

Desta forma é permitida a redução da dose de tramadol aplicada na terapêutica (Diaz-Reval et al., 2010).

3.5.2. Morfina e cafeína

A morfina é um analgésico estupefaciente, com ação ao nível do SNC, e que provoca alguns efeitos indesejáveis como a sonolência, havendo algumas alterações a nível cognitivo. Estes efeitos podem ser excessivamente notáveis, uma vez que também se utilizam doses significativamente elevadas de forma a ultrapassar a dor, como é o caso de doentes com cancro em estado avançado (Mercadante, Serretta, & Casuccio, 2001).

Foi realizado um estudo com o objetivo de analisar se a cafeína poderia diminuir aqueles efeitos provocados pela morfina. Foram registados os estados de sonolência, náuseas e confusão, e ainda se realizaram alguns testes de avaliação cognitiva, como por exemplo testes de memória visual. Contudo houve apenas pequenas diferenças que não foram significativas, não justificando o incentivo para esta associação com o intuito de ultrapassar os problemas cognitivos (Mercadante et al., 2001). Alguns autores referem que a cafeína pode potenciar o efeito analgésico da morfina, mas são necessários mais estudos (Misra, Pontani, & Vadlamani, 1985).

3.5.3. Ibuprofeno e cafeína

O ibuprofeno é um anti-inflamatório não esteroide muito utilizado, que é indicado para dores ligeiras a moderadas, e exerce ações anti-inflamatórias, analgésicas, e antipiréticas. Para verificar se é vantajoso a associação terapêutica de cafeína ao ibuprofeno, já foram realizados alguns estudos (Forbes et al., 1991). Num estudo, ratos foram injetados com ácido úrico para lhes induzir dor, via intra-articular, e foram colocados sobre um círculo. Durante 4 horas de 30 em 30 minutos, mediu-se o tempo de contacto do membro lesionado (Lopez et al., 2006).

Foram criados dois grupos de animais, em que num grupo apenas eram administradas substâncias isoladas (ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, morfina e cafeína) com diferentes doses em estudo. O segundo grupo foi sujeito à combinação da cafeína com o ibuprofeno em diferentes doses (18 combinações no total), e destas houve 6 combinações que demonstraram uma potencialização de efeitos analgésicos. Com este estudo foi possível concluir que há um maior efeito analgésico do ibuprofeno

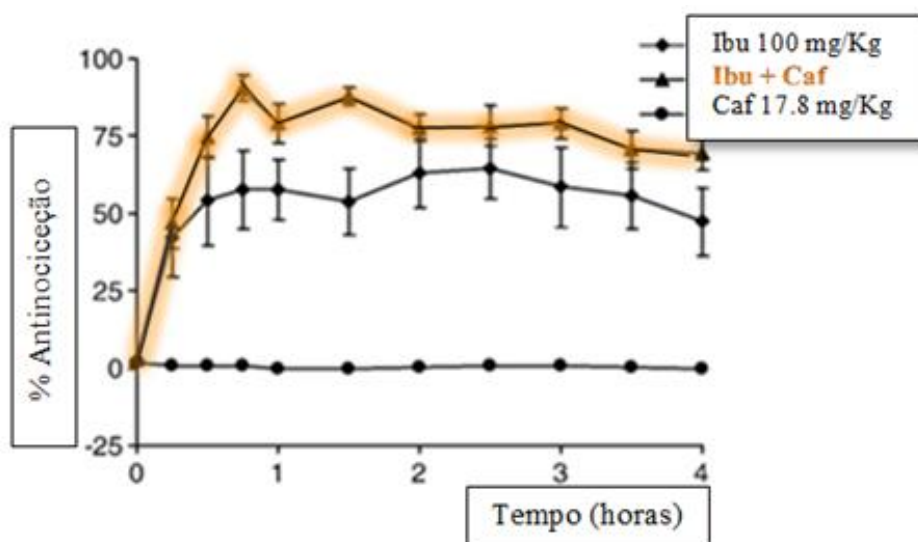


Figura 3.4. Comparação do efeito antinociceptivo do ibuprofeno (Ibu) e cafeína (Caf) isoladamente e em combinação. Adaptado de Lopez et al., 2006.

combinado com a cafeína, comparando ao efeito analgésico do ibuprofeno administrado isoladamente (Lopez et al., 2006).

O efeito máximo analgésico foi obtido com 100 mg/kg de ibuprofeno e 17.8 mg/kg de cafeína. Conclui-se que com esta combinação, representada na figura 3.4 (a laranja), houve efeito analgésico superior ao efeito do ibuprofeno sozinho (Lopez et al., 2006). Ainda é importante referir que, relativamente ao estudo efetuado em ratos, a cafeína por si só, não demonstrou efeito analgésico (Lopez et al., 2006).

Também se verifica o mesmo em outros estudos, por exemplo num estudo em humanos, a cafeína e ibuprofeno juntos na mesma formulação tiveram mais eficácia no alívio de cefaleias de tensão (Diamond, Balm, & Freitag, 2000).

3.5.4. Paracetamol e cafeína

O paracetamol é outra substância analgésica muito utilizada, para dores ligeiras a moderadas. Foi realizado um estudo para comparar a ação do paracetamol administrado isoladamente, com o paracetamol associado à cafeína. Assim, foram criados dois grupos de indivíduos de forma a poder fazer as comparações. Um dos grupos foi tratado com a combinação de cafeína e paracetamol, em que lhes foi administrado 1000 mg de paracetamol e 130 mg de cafeína (Renner et al., 2007).

O estudo permitiu concluir que a cafeína proporcionou uma absorção mais rápida do paracetamol, e com esta combinação ainda se verificou um maior efeito

analgésico, comparando ao efeito do paracetamol sozinho (Renner et al., 2007). Antes deste estudo já se tinha verificado em ratos que a cafeína potencia o efeito analgésico do paracetamol (Granados-Soto et al., 1993).

3.6. Algumas associações de substâncias com cafeína comercializadas em Portugal e nos EUA

Pode-se visualizar a partir das tabelas 3.1 e 3.2, exemplos dos medicamentos comercializados com cafeína na formulação, as formas farmacêuticas e dosagens respetivas.

Existem algumas semelhanças nas substâncias que estão associadas à cafeína em Portugal e nos EUA. A cafeína está associada nomeadamente ao ácido acetilsalicílico e paracetamol em ambos os países. Mas nessas formulações usam-se diferentes anti-histamínicos, em Portugal temos por exemplo a bromofeniramina e a mepiramina, e nos EUA a orfenadrina (FDA, s.d; INFOMED, s.d).

Tabela 3.1. Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação em Portugal (INFOMED, s.d).

SUBSTÂNCIAS ATIVAS	NOMES COMERCIAIS	FORMA FARMACÊUTICA	DOSAGEM (mg)
Glucoronamida + Ácido Ascórbico + Cafeína	GUROSAN [®]	Comprimido efervescente	400+500+50
Paracetamol + Bromofeniramina + Cafeína + Ácido Ascórbico	ILVICO N [®]	Comprimido	250+3+10+36
Paracetamol + Cafeína	PANADOL EXTRA [®]	Comprimido	500+65
Paracetamol + Mepiramina + Cafeína	ANTIGRIPPINE [®]	Comprimido	250+20+30
Paracetamol + Propifenazona + Cafeína	SARIDON-N [®]	Comprimido	250+150+50
Ácido acetilsalicílico + Cafeína	MELHORAL [®]	Comprimido	500+30
Ácido acetilsalicílico + Codeína + Cafeína	DOLVIRAN [®]	Comprimido e supositório	400+7.5+50

Tabela 3.2. Exemplos de medicamentos com cafeína na formulação nos EUA (FDA, s.d).

SUBSTÂNCIAS ATIVAS	NOMES COMERCIAIS	FORMA FARMACÊUTICA	DOSAGEM (mg)
Paracetamol + Ácido acetilsalicílico + Cafeína	EXCEDRIN [®]	Comprimido	250+250+65
Cafeína + Tartarato de Ergotamina	CAFERGOT [®]	Comprimido	100+1
Cafeína + Tartarato de Ergotamina	MIGERGOT [®]	Supositório	100+2
Ácido acetilsalicílico + Cafeína + Orfenadrina	NORGESIC [®]	Comprimido	385+30+25
Ácido acetilsalicílico + Cafeína + Orfenadrina	NORGESIC FORTE [®]	Comprimido	770+60+50
Ácido acetilsalicílico + Cafeína + Dihidrocodeína	SYNALGOS-DC [®]	Cápsula	356.4+30+16

4. *Benefícios da cafeína na doença de Parkinson*

Vários estudos indicam fortes razões que apoiam a cafeína como um alvo terapêutico para a doença de Parkinson, sendo uma delas a neuroproteção. Para além disso estudos epidemiológicos e estudos em animais, apontam para a possível ação benéfica da cafeína nesta doença.

4.1. Doença de Parkinson

Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum (Alves, Forsaa, Pedersen, Dreetz Gjerstad, & Larsen, 2008; Costa, Lunet, Santos, Santos, & Vaz-Carneiro, 2010), e foi descrita por James Parkinson no início do século XIX. O principal fator de risco para o desenvolvimento desta doença é a idade, sendo que afeta pessoas de uma faixa etária mais avançada, principalmente a partir dos 60 anos (Mayeux, 2003; Prediger, 2010).

Sinais indicativos desta doença são alterações motoras como a rigidez, bradicinesia e tremor de repouso (Alves et al., 2008; Gongora-Alfaro, 2010), que são consequência de uma degeneração de neurónios dopaminérgicos na substância nigra pars compacta, resultando numa redução dos níveis de dopamina (Costa et al., 2010; Prediger, 2010; Meissner et al., 2011). Com o avanço da doença segue-se instabilidade postural, alterações da fala e bloqueios durante a marcha, em que o doente tem dificuldade em iniciar ou continuar os movimentos para andar (Alves et al., 2008). Mas antes dos sintomas motores na doença de Parkinson, ocorrem alterações não motoras, que podem ser olfativas (detecção e diferenciação de odores), emocionais, gastrointestinais (obstipação), perturbações do sono (insónia ou sonolência diurna excessiva) e da memória. E ainda depressão, ansiedade, alucinações, delírio, fadiga, dor,

alterações visuais entre outras (Chaudhuri, Odin, Antonini, & Martinez-Martin, 2011; Tolosa & Pont-Sunyer, 2011; Doty, 2012). Estas alterações resultam de uma degeneração colinérgica, adrenérgica e serotoninérgica e podem-se registar também na maioria dos doentes em todas as fases da doença (Prediger, 2010; Chaudhuri et al., 2011).

4.2. A cafeína na doença de Parkinson

Para o tratamento desta doença desde 1960 que se recorre à reposição dos níveis de dopamina, e a outros medicamentos antiparkinsonícos. Contudo apenas há alívio dos sintomas e não se atua na degeneração dos neurónios (Gongora-Alfaro, 2010; Lohle & Reichmann, 2010; Prediger, 2010). A degeneração dos neurónios dopaminérgicos resulta de um desequilíbrio entre as substâncias neurotóxicas e neuroprotetoras. Por ser importante a identificação e seleção das substâncias neuroprotetoras para a doença de Parkinson, para a realização de posteriores ensaios clínicos foi criada uma comissão, que selecionou diversas substâncias, incluído a cafeína. Desta forma tem evoluído a investigação acerca da cafeína como uma possível substância neuroprotetora para a doença de Parkinson. Esta investigação também é importante para que se consiga avançar no tratamento isto é, compreender como a cafeína consegue desempenhar esta função neuroprotetora, também permite descobrir as várias vias de neurodegeneração envolvidas (Kachroo, Irizarry, & Schwarzschild, 2010; Lohle & Reichmann, 2010; Morelli & Simola, 2010).

A literatura aponta que a cafeína pode ser uma boa hipótese para o tratamento e prevenção da doença de Parkinson. Para apoiar esta mesma hipótese, já vários estudos concluem que há uma relação inversa entre o consumo de cafeína e o risco para a doença de Parkinson (Kalda, Yu, Oztas, & Chen, 2006; Daly, 2007). Num estudo coorte prospetivo com 197 homens e 120 mulheres, foi a partir de um questionário (realizado de 2 em 2 anos) que se avaliou vários parâmetros inclusive o consumo de cafeína. Tanto nos homens como nas mulheres, o consumo de cafeína foi associado a um menor risco para o desenvolvimento da doença de Parkinson. Os participantes deste estudo que registaram um maior consumo de cafeína também tinham um menor risco associado, apesar disso mesmo com doses baixas de cafeína existiu uma relação inversa entre o consumo e o risco (Palacios et al., 2012). Também uma revisão sistemática que incluiu 26 estudos epidemiológicos avaliou a associação inversa entre a ingestão de cafeína e a

doença de Parkinson, onde se concluiu que houve uma diminuição do risco para o desenvolvimento da doença em 25% em comparação com os não consumidores de cafeína, e esse risco torna-se mais pequeno com o aumento da dose de cafeína ingerida (Costa et al., 2010).

4.2.1. A cafeína como uma substância neuroprotetora

Atribui-se à cafeína um papel de neuroproteção, por evitar a destruição de neurónios dopaminérgicos, que pode ser a base para a relação inversa entre o consumo de cafeína e o risco para a doença de Parkinson. Vários estudos se realizaram para avaliar este papel da cafeína. A cafeína mostra um efeito neuroprotetor em estudos que utilizaram neurotoxinas como a 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) e a 6-hidroxidopamina (6-OHDA) que provocam degeneração dos neurónios dopaminérgicos e consequente diminuição de dopamina (Kalda et al., 2006; Gongora-Alfaro, 2010; Xu, Xu, Chen, & Schwarzschild, 2010; Morelli, Frau, & Simola, 2012). São estas as duas neurotoxinas mais utilizadas, e tornaram-se essenciais para se entender os mecanismos envolvidos na neurodegeneração e de quais as substâncias neuroprotetoras é que podem ser usadas como uma nova estratégia terapêutica para a doença de Parkinson (Bove & Perier, 2012). Num estudo com ratos expostos ao MPTP, 30 mg/Kg de cafeína administrada antes e depois da substância neurotóxica (intervalo de 2 horas) demonstraram eficácia em atenuar as perdas de dopamina. Neste estudo também se demonstrou eficácia para os metabolitos da cafeína, nomeadamente a teofilina e paraxantina (Xu et al., 2010). Noutro estudo com ratos, também com a utilização da neurotoxina MPTP, demonstrou-se que a administração de cafeína, 10 mg/Kg, não permitiu que os níveis de dopamina baixassem tanto em comparação ao grupo que não recebeu cafeína (Chen et al., 2001). Também com ratos, mas expostos à 6-OHDA, existem menores perdas de dopamina aquando da utilização de cafeína. Os ratos tratados com 10 a 20 mg/Kg de cafeína tiveram perdas de 53% a 18%, já os ratos não tratados registaram-se perdas de 78%. Demonstrando uma atenuação da degeneração dos neurónios dopaminérgicos (Aguiar et al., 2006).

É importante perceber se a cafeína consegue ser uma substância neuroprotetora mesmo depois de a degeneração ter iniciado, já que muitas vezes se diagnostica a doença em estados avançados. Numa experiência em que houve infusão de MPTP e cafeína via oral em ratos, verificou-se uma vez mais proteção contra a perda de

neurónios dopaminérgicos, mas este estudo teve a particularidade de demonstrar este efeito em ratos em que lhes foi administrada a cafeína após uma a três semanas da infusão de MPTP. Indicando assim que a cafeína pode ser usada para prevenção mas também para o tratamento da degeneração. Contudo mais estudos são necessários para assegurar que a cafeína é vantajosa em interromper o processo neurodegenerativo (Morelli et al., 2012; Sonsalla et al., 2012).

É ainda importante referir que em vários estudos, inclusive o mencionado anteriormente, só com doses elevadas de cafeína é que se demonstra neuroproteção, e a relação inversa que existe entre consumo de cafeína e o risco para o desenvolvimento da doença, verifica-se com doses baixas a moderadas de cafeína (Gongora-Alfaro, 2010).

Num estudo com ratos demonstrou-se mais uma vez a capacidade de neuroproteção por parte da cafeína contra a neurotoxicidade, provocada desta vez por pesticidas (Kachroo et al., 2010).

Este efeito neuroprotetor está relacionado com o antagonismo dos recetores de adenosina A_{2A} (Burnstock, 2008; Xu et al., 2010; Sonsalla et al., 2012). Estudos que recorrem a antagonistas específicos A_1 , não atenuam as perdas de dopamina provocadas pela utilização de MPTP em ratos, mas com antagonistas específicos A_{2A} já se verifica uma redução dos efeitos provocados por esta neurotoxina. Conclui-se assim que a ação neuroprotetora da cafeína está relacionada com os recetores de adenosina A_{2A} (Chen et al., 2001).

A explicação que se encontra é que estes recetores controlam a libertação e captação dos níveis de glutamato, que é um neurotransmissor excitatório que pode ser tóxico para os neurónios. Quando os níveis de glutamato aumentam pode-se estar perante um fenómeno designado de “excitotoxicidade” que se verifica em doenças neurodegenerativas, e que pode levar à necrose ou apoptose dos neurónios. A ativação dos recetores A_{2A} aumenta o efluxo de glutamato, mas o bloqueio destes recetores baixam os níveis de glutamato. Assim, o bloqueio dos recetores de adenosina A_{2A} pela cafeína pode impedir a “excitotoxicidade” provocada pelo glutamato, funcionando assim a cafeína como uma substância neuroprotetora (Li, Nomura, Aihara, & Nishizaki, 2001; Kalda et al., 2006; Prediger, 2010).

Outra explicação para o uso da cafeína como um alvo terapêutico não dopaminérgico, esta relacionada com a existência de uma interação entre os recetores de adenosina A_{2A} e os recetores de dopamina D_2 nos gânglios da base no SNC (Cieślak, Komoszyński, & Wojtczak, 2008; Morelli, Carta, Kachroo, & Schwarzschild, 2010).

Vários estudos demonstram que agonistas específicos de adenosina A_{2A} inibem os recetores de dopamina D₂, já os antagonistas específicos e a cafeína funcionam como agonistas dos recetores de dopamina, devido a esta interação de ambos os recetores no SNC (Aguiar et al., 2006; Kalda et al., 2006).

Sabe-se que a BHE é uma importante barreira para o normal funcionamento do SNC. Já foram registadas alterações da BHE em doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, e em modelos animais demonstrou-se que a cafeína evita o anormal funcionamento dessa barreira. Contudo os mecanismos continuam por esclarecer (Chen, Ghribi, & Geiger, 2010).

Para além disso, alguns autores referem ainda que a cafeína desempenha um papel neuroprotetor através da regulação da neuroinflamação. Quando existem perturbações a nível do SNC, existem umas células designadas de microgliais (existem maioritariamente na substância nigra em relação a outras regiões do cérebro) que são ativadas. A ativação destas células é conhecida em neuropatologias como a doença de Parkinson, Alzheimer, Esclerose múltipla e traumas, e leva conseqüentemente à libertação de citocinas pró-inflamatórias e fatores neurotóxicos como o TNF- α , ou até espécies reativas de oxigénio, que provocam lesões neurais. Vários autores referem que os agonistas dos recetores A_{2A} ativam a microglia, já os antagonistas destes recetores como a cafeína, impedem a ativação da microglia. Atribui-se desta forma à cafeína um papel neuroprotetor que é tão importante para a doença de Parkinson, e que é conseguido por um conjunto de mecanismos (Prediger, 2010; Morelli et al., 2012; Sonsalla et al., 2012).

Contudo não há evidência suficiente de que a cafeína seja um agente neuroprotetor eficaz, e a realização de vários ensaios clínicos são necessários. Para outras substâncias neuroprotetoras apesar de vários ensaios clínicos realizados, existe uma resposta contrária aos ensaios pré-clínicos. Indicando que provavelmente os modelos animais usados não são os mais adequados, ou mesmo as doses usadas em ensaios clínicos não serem suficientes. E é necessário ainda perceber a melhor forma de avaliar as possíveis substâncias neuroprotetoras. Assim, ainda é um desafio indicar a utilização da cafeína para a prevenção e tratamento da doença de Parkinson, e estratégias neuroprotetoras que são essenciais para esta doença (que não inclui apenas a cafeína) ainda estão em desenvolvimento e são uma aposta para o futuro (Kachroo et al., 2010; Lohle & Reichmann, 2010; Meissner et al., 2011).

5. *Benefícios da cafeína na doença de Alzheimer*

Na literatura há várias hipóteses que podem explicar os benefícios da cafeína na doença de Alzheimer. Muitos estudos demonstram que a cafeína reduz os níveis do péptido A β .

5.1. Doença de Alzheimer

Alzheimer é uma doença neurodegenerativa, e algumas das suas características foram descritas em 1907 por Alois Alzheimer. Prevê-se que em 2050, aproximadamente 106 milhões de pessoas sejam afetadas por esta doença (Castellani, Rolston, & Smith, 2010; Essa et al., 2012).

Na sua origem, reconhece-se alguns fatores ambientais e genéticos, por exemplo por mutações dos genes que codifica para a proteína precursora amiloide (APP) e dos genes *presenilina 1 e 2* (PS1 e PS2). Parentes de primeiro grau com o doente apresentam maior probabilidade (15-35%) de desenvolvimento da doença (Maia & Mendonça, 2002; Mayeux, 2003; Essa et al., 2012).

Existem alguns fatores de risco associados à doença, em destaque a idade avançada, afetando 5% das pessoas com mais de 65 anos, mas também há um risco maior quando há história familiar de demência (doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência) e quando se pertence ao sexo feminino (Kalaria et al., 2008; Castellani et al., 2010; Marques et al., 2011). Indica-se também que as habilitações literárias podem estar relacionadas isto é, pessoas com menos formação e menos “esforço” cognitivo parecem ser mais suscetíveis a esta doença, já pessoas mais formadas apresentam menor risco de demência. Contudo ainda há alguns fatores de confusão nos estudos, como por exemplo o álcool e a dieta que estão associados ao

grupo de pessoas menos formadas e num nível socioeconómico mais baixo (Castellani et al., 2010). Para além disso, com base em estudos epidemiológicos outros fatores de risco como a diabetes, obesidade, lesões cerebrais, e a não prática de exercício físico, podem estar relacionados com esta doença (Marques et al., 2011).

A doença de Alzheimer caracteriza-se por alterações cognitivas tais como a memória e a aprendizagem que se manifestam desde muito cedo (Essa et al., 2012). Os doentes têm dificuldade por exemplo em recordar momentos ainda que próximos do presente, e mesmo controlo do corpo (Mayeux, 2003). Ao longo do tempo há desorientação, alterações da fala e da personalidade (Castellani et al., 2010).

Está associado a esta patologia a deposição de placas amiloides (compactas e esféricas) a nível extracelular, e proteínas Tau hiperfosforiladas a nível intracelular, que constitui os designados nódulos neurofibrilares (respetivamente na figura 5.1) (Mayeux, 2003; Marques et al., 2011; Essa et al., 2012).

Em condições normais a proteína Tau é responsável pela estabilização e manutenção de microtúbulos, mas proteínas Tau fosforiladas são associadas à degeneração sináptica, apesar de na literatura ainda haver controvérsia acerca deste assunto (Castellani et al., 2010; Herrmann, Chau, Kircanski, & Lanctot, 2011). Relativamente às placas amiloides ou placas senis, são constituídas principalmente por um polipéptido beta amiloide ($A\beta$) que resulta de uma anormal clivagem da APP (Castellani et al., 2010; Chu et al., 2012). A clivagem é feita por secretases que se designam por α , β e γ -secretase. Esta última é uma protéase hétero-tetramérica em que uma das subunidades constituintes é a presenilina (Selkoe, 1996; Lichtenthaler, 2011). O resultado final são várias isoformas $A\beta$ que variam de 36 a 43 aminoácidos, sendo a

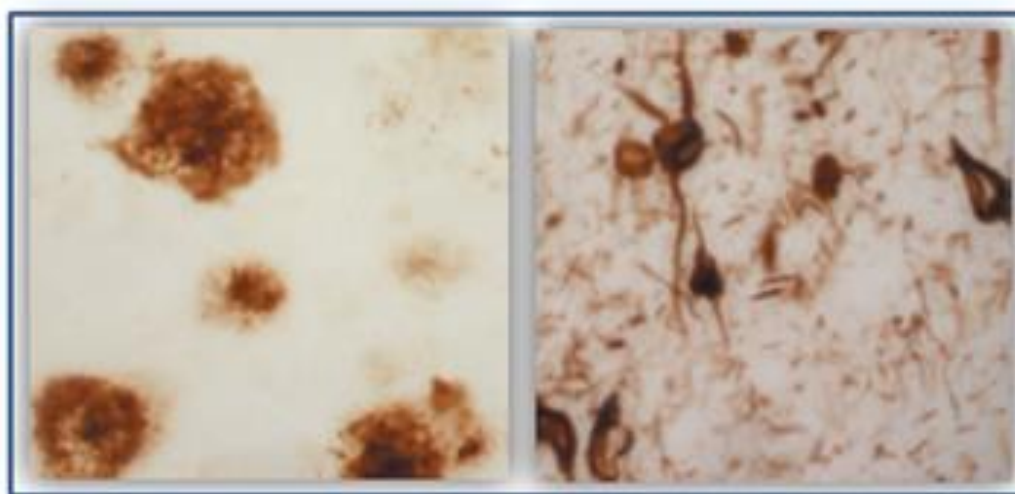


Figura 5.1. Placas amiloides e nódulos neurofibrilares. Adaptado de LaFerla & Oddo, 2005.

isoforma A β 1-40 a mais abundante e A β 1-42 a que está mais aumentada e associada à doença de Alzheimer (Schmidt et al., 2009; Chu et al., 2012). De seguida devido à insolubilidade dos péptidos A β , formam-se placas amiloides (Castellani et al., 2010).

As placas amiloides são responsáveis pelas alterações de memória, aprendizagem e morte celular, e as proteínas Tau fosforiladas também parecem estar associadas à perda celular. É também importante referir, que reduzir a acumulação das placas A β não significa reduzir os nódulos neurofibrilares, e pode mesmo agravar e aumentar este tipo de lesões (LaFerla & Oddo, 2005).

Alguns autores sugerem uma cascata de acontecimentos como a principal via para a doença de Alzheimer. Começa pela formação dos péptidos A β e sua aglomeração, de seguida a formação de nódulos neurofibrilares e finalmente disfunção e morte celular terminando em demência (Prasanthi et al., 2010; Reitz, 2012).

Contudo esta hipótese de uma cascata para a doença de Alzheimer ainda é controversa, alguns autores ainda defendem com base em estudos experimentais em ratos, que os nódulos neurofibrilares não são uma consequência da acumulação de A β , mas nessas experiências o tempo de vida dos ratos pode não ter sido suficiente para o desenvolvimento dos nódulos neurofibrilares. Assim ainda não é certo de como estas lesões se desencadeiam na doença de Alzheimer (LaFerla & Oddo, 2005).

5.2. A cafeína na doença de Alzheimer

O tratamento da sintomatologia de doenças neurodegenerativas não é suficiente e o desafio é investigar alvos terapêuticos que atuem na degeneração de forma a impedir a progressão da doença (Arendash & Cao, 2010; Marques et al., 2011). Tal se aplica para a doença de Alzheimer, é sem dúvida necessário mais investigação no que diz respeito ao tratamento clínico, e é por esta razão que se tem vindo a aprofundar o conhecimento da cafeína (Rahman, 2009; Wostyn, Van Dam, Audenaert, & Deyn, 2011).

A cafeína já demonstrou efeitos neuroprotetores para a doença de Parkinson, justificando a relação inversa entre o consumo de cafeína e o risco para o desenvolvimento da doença. Também para a doença de Alzheimer estudos epidemiológicos apontam para esta relação inversa (Daly, 2007; Santos, Lunet, et al., 2010; Marques et al., 2011). Num estudo em que se fez uma comparação do consumo de cafeína durante 20 anos, entre um grupo de doentes com Alzheimer

(aproximadamente 74 mg/dia) e um grupo controlo (199 mg/dia), estabeleceu-se uma relação inversa entre o consumo de cafeína e a doença de Alzheimer, e esse estudo indicou também para uma resposta benéfica da cafeína dependente da dose (Maia & Mendonça, 2002).

Relativamente às vias mecanicistas envolvidas para este efeito benéfico da cafeína na doença de Alzheimer, ainda não são bem conhecidas. Assim, trata-se de várias hipóteses que continuam a ser investigadas de modo a que se consiga conhecer mais detalhes. No entanto na literatura refere-se que a cafeína é uma substância importante para a doença de Alzheimer pelos seus efeitos anti-inflamatórios; pela sua ação antioxidante; por proteção da funcionalidade da BHE, já que a disfuncionalidade da BHE tem sido uma das características presentes nesta doença, e refere-se que pode levar a uma acumulação de péptidos A β (Chen, Ghribi, et al., 2010); e pelo antagonismo dos recetores de adenosina (Dall'Igna et al., 2007). Este conjunto de mecanismos pode ser responsável pelo efeito benéfico que a cafeína demonstra a nível cognitivo na doença de Alzheimer (Wostyn et al., 2011). Atualmente também se especula que a cafeína não só impede a acumulação de A β , mas também evita a fosforilação da proteína Tau (Prasanthi et al., 2010). Relativamente à acumulação de A β a cafeína parece impedir este fenómeno de duas formas, ou por diminuição da proteína precursora A β ou por aumento dos níveis de enzimas que degradam a A β no cérebro (Prasanthi et al., 2010). Também recentemente se referiu que a cafeína pode atuar na disfunção mitocondrial induzida pelos péptidos A β ou pelas proteínas Tau fosforiladas. A cafeína administrada em ratos durante um mês permitiu aumentar a função respiratória mitocondrial, por redução dos níveis A β que interagem com a cadeia transportadora de eletrões (Dragicevic et al., 2012). Por fim a produção e turnover do líquido cefalorraquidiano (LCR) ajuda a eliminar algumas moléculas tóxicas como os péptidos A β . No entanto essa produção e turnover estão reduzidas no envelhecimento em doentes com Alzheimer, mas a cafeína parece normalizar e ajudar na eliminação de A β do fluido intersticial do cérebro para a corrente sanguínea. Trata-se apenas de mais uma possível forma de a cafeína atuar como protetora para a doença de Alzheimer, necessitando todas elas de mais investigação (Wostyn et al., 2011).

É também importante referir que a cafeína é referida em alguns estudos como uma substância promissora na redução de complicações como a demência e o comprometimento cognitivo, que são características inerentes da doença de Alzheimer (Rahman, 2009; Biessels, 2010; Essa et al., 2012; Vila-Luna et al., 2012). Alguns

estudos concluíram que a ingestão de cafeína diminuiu o declínio cognitivo tanto em homens e mulheres (Santos, Lunet, et al., 2010), e os consumidores de cafeína tiveram menos problemas de demência e doença de Alzheimer em relação aos não consumidores (Eskelinen, Ngandu, Tuomilehto, Soininen, & Kivipelto, 2009; Eskelinen & Kivipelto, 2010).

Os défices de memória é um dos problemas relevantes na doença de Alzheimer, e a cafeína é referenciada em alguns estudos com roedores como uma substância capaz de normalizar a memória (Botton et al., 2010; Essa et al., 2012). A memória é afetada por várias doenças e utilizando animais como modelos dessas doenças, a cafeína mostra um efeito benéfico para a memória. Assim a partir de vários estudos existe a ideia de que a cafeína não só pode aumentar o desempenho cognitivo, mas também normalizar perturbações desencadeadas por algumas patologias. Vários autores apontam para que a prevenção da deterioração da memória por péptidos A β é conseguida pela cafeína, mas também por antagonistas dos recetores de adenosina A_{2A}, indicando assim que a cafeína pode normalizar a memória por antagonizar os recetores de adenosina, sendo apenas uma hipótese que necessita de mais investigação (Cao et al., 2009; Rahman, 2009; Cunha & Agostinho, 2010; Nehlig, 2010). Desta forma, estão a ser testados essencialmente antagonistas dos recetores de adenosina A₁ e A_{2A} como potenciais alvos para os novos tratamentos da doença de Alzheimer (Rahman, 2009; Wei, Singer, et al., 2011).

Contudo a partir de uma revisão sistemática e uma meta-análise concluiu-se que não existe evidência suficiente para associar a ingestão de cafeína com o menor risco de demência e comprometimento cognitivo. São necessários mais estudos epidemiológicos, uma vez que os existentes diferem bastante nas metodologias, o que vem a complicar o processo de avaliação, não permitindo assim tirar conclusões consistentes (Rahman, 2009; Santos, Costa, Santos, Vaz-Carneiro, & Lunet, 2010).

5.2.1. A cafeína na redução dos níveis A β

Estudos em animais relatam que a cafeína protege contra a toxicidade do péptido A β , provavelmente por diminuição dos seus níveis no cérebro (Marques et al., 2011).

Foram já realizados vários estudos com ratos transgénicos, com gene que codifica para a APP. Nestes ratos uma ou mais mutações, como por exemplo

substituição de aminoácidos, provoca um aumento da produção de A β e comprometimento cognitivo. Assim os eventos que acontecem nos ratos transgênicos aproximam-se do que acontece no ser humano com Alzheimer (Arendash & Cao, 2010).

Um estudo a partir de ratos transgênicos pretendeu perceber se a cafeína conseguia evitar o comprometimento cognitivo por acumulação de A β . Os ratos foram tratados com cafeína, 1.5 mg/dia que corresponde a 500 mg no ser humano. A cafeína foi adicionada à água potável durante 4 meses, e foram realizados vários testes para avaliação cognitiva durante 6 semanas. Posteriormente os ratos foram mortos e analisaram-se os cérebros de modo a quantificar A β . De uma maneira geral os ratos tratados com cafeína tiveram um melhor desempenho cognitivo, nomeadamente na aprendizagem, memória espacial e reconhecimento, comparativamente aos ratos controlo. Comparando também ao grupo controlo, os ratos tratados com cafeína apresentaram níveis mais baixos de A β . Também neste estudo a partir de uma cultura de células, concluiu-se que a redução dos níveis da proteína β -amiloide através da cafeína é dependente da dose como se pode observar na figura 5.2 (Arendash et al., 2006).

De acordo com o referido anteriormente, outra experiência em ratos transgênicos concluiu que a cafeína também melhorou a aprendizagem e memória (após 2 meses de tratamento com cafeína) e em relação aos níveis A β 1-42 observou-se uma redução (Chu et al., 2012).

Outro estudo para comparar o efeito agudo e a longo prazo da cafeína, recorreu à microinjeção cerebral de A β em ratos. O tratamento agudo consistia em administrar

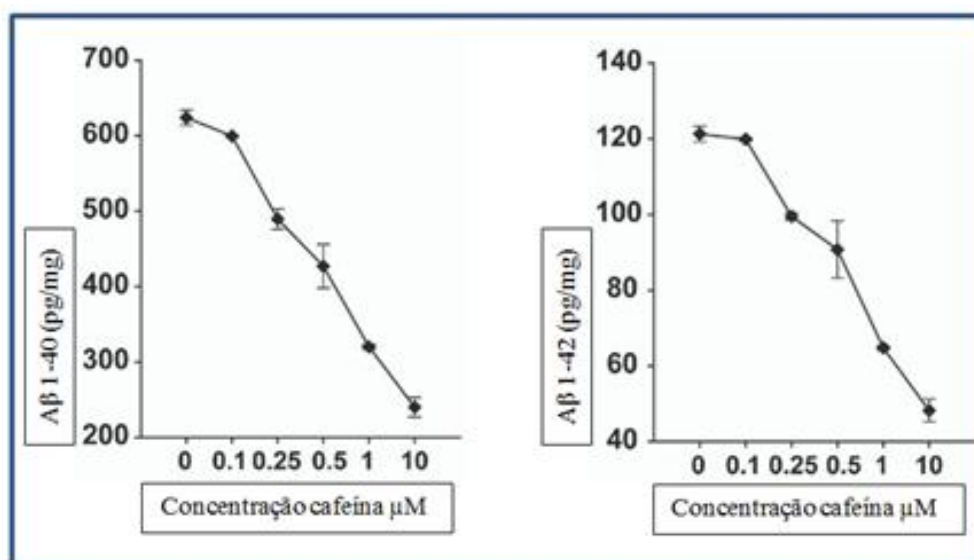


Figura 5.2. Redução (dose dependente) dos níveis A β através da cafeína numa cultura de células. Adaptado de Arendash et al., 2006.

cafeína (30 ou 80 mg/kg) 30 minutos antes da administração de A β , e o tratamento prolongado consistia em 12 dias de administração de cafeína e no 7º dia administrava-se A β . Só o tratamento agudo com 80 mg/kg de cafeína preveniu as alterações de memória provocadas pelo péptido A β , já o tratamento ao longo dos 12 dias neste estudo não teve efeito (Dall'Igna et al., 2007).

Portanto estes e outros estudos indicam que o comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer pode ser uma consequência das placas amiloides. Assim a cafeína ao diminuir os níveis de A β (por redução dos níveis da β e γ -secretase) pode ser benéfica e apoia o consumo de cafeína a longo prazo como uma forma de proteção para esta doença. Já a teofilina que é um dos principais metabolitos da cafeína, a longo prazo não revela efeitos a nível cognitivo em ratos transgênicos, apesar dos níveis poderem não ter sido suficientes, conclui-se que os efeitos benéficos da cafeína não se devem à teofilina (Arendash et al., 2006; Arendash & Cao, 2010; Prasanthi et al., 2010).

Através da observação da figura 5.3, pode-se inferir que a cafeína é um potencial alvo para prevenção e tratamento da doença de Alzheimer.

Quando não se recorre à cafeína há aumento dos níveis de A β no cérebro e

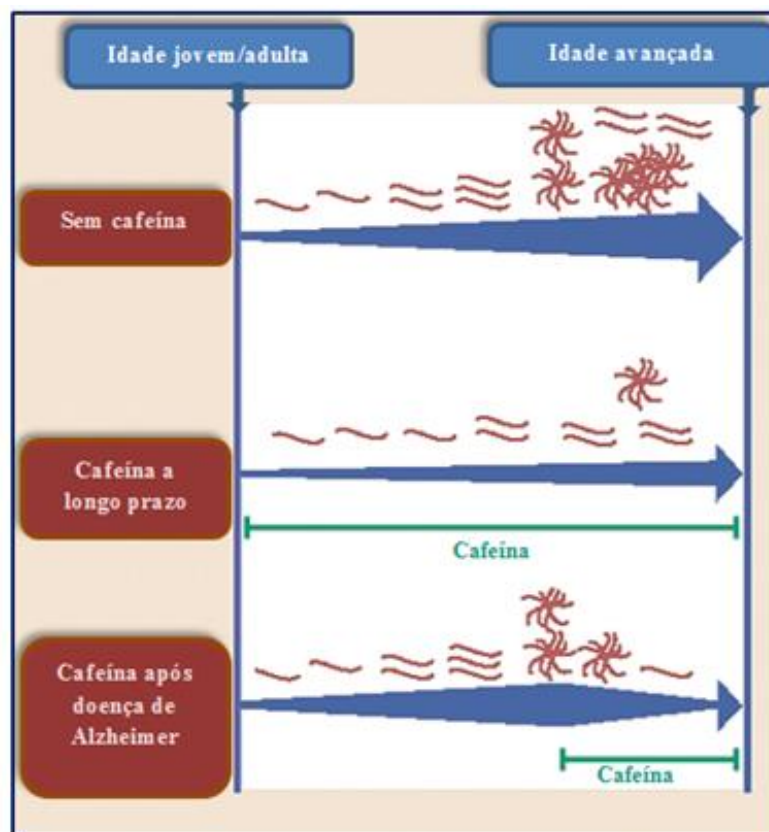


Figura 5.3. Efeito da cafeína nos níveis A β e sua relação com a prevenção e tratamento da doença de Alzheimer. Adaptado de Arendash & Cao., 2010.

consequente perda de memória. Mas quando a cafeína é consumida a longo prazo há menos formação de A β e há uma diminuição do risco para o desenvolvimento da doença. Finalmente a utilização de cafeína após o desenvolvimento da doença permite diminuir os níveis de A β e há recuperação da memória (Cao et al., 2009; Arendash & Cao, 2010).

Também em seres humanos já se verificou diminuição dos níveis A β com cafeína. Desta forma tudo indica que a cafeína poderá ser uma substância importante para a doença de Alzheimer. O futuro irá passar por um aprofundamento destes conhecimentos, e verificar os benefícios da cafeína nesta doença com base em ensaios clínicos, de modo a que se possa concluir de forma consistente que a cafeína pode ser usada na doença de Alzheimer (Cao et al., 2009; Rahman, 2009; Arendash & Cao, 2010).

Contudo é necessário ter em conta a complexidade da doença, isto é várias vias podem existir para o desenvolvimento desta patologia, e atuar ao nível das placas amiloides não ser o único passo crucial (Arendash & Cao, 2010).

6. *Outras aplicações da cafeína na terapêutica*

Com base na literatura, a cafeína parece ser uma substância com potencial para proteger de cancros de pele não melanoma e ainda outros tipos de cancro. Estudos recentes também indicam a possibilidade de a cafeína conseguir proteger contra o desenvolvimento de cataratas. Para além disso, atualmente a cafeína faz parte da constituição de vários produtos de dermocosmética.

6.1. Efeito protetor da cafeína no cancro de pele, induzido por raios UVB

Vários estudos em ratos demonstram que a cafeína inibe o cancro de pele do tipo não melanoma, que é um cancro de pele induzido por raios UVB (Conney et al., 2013). Este é um assunto de particular importância pois há um aumento da incidência deste tipo de cancro ao longo dos anos, provavelmente pelas mudanças climáticas e pelo aumento de tempo de exposição ao sol (Lu et al., 2000; Kerzendorfer & O'Driscoll, 2009).

Os melanomas são um tipo de cancro de pele que tem início nas células da pele designadas por melanócitos, e os cancros não melanoma desenvolvem-se nos queratinócitos, e os que são mais comuns são designados por, carcinoma basocelular que aparecem em áreas da pele que estiveram expostas ao sol, principalmente na face, e os carcinomas pavimentosos que também se desenvolvem em áreas expostas ao sol, mas podem aparecer noutras zonas não expostas à luz solar (Chinem & Miot, 2011; Lazareth, 2013).

Os estudos em animais estão de acordo com estudos epidemiológicos, que apontam para uma relação inversa entre o consumo de cafeína e o cancro de pele (Song,

Qureshi, & Han, 2012). Como exemplo um estudo recente indica que a ingestão de altos níveis de cafeína (equivalente a mais de 4 chávenas de café) podem prevenir o carcinoma basocelular, mas não previne aparentemente o carcinoma pavimentoso (Miura, Hughes, Green, & van der Pols, 2013).

Uma vez que o carcinoma basocelular é um dos carcinomas mais comuns, e as pessoas que já tiveram cancro de pele têm associado o risco para o novo desenvolvimento de cancro, o consumo de cafeína é importante para prevenir o aparecimento dessa patologia (Miura et al., 2013).

Um estudo realizado em 2006 utilizou a cafeína e outros complexos de cafeína (benzoato de sódio de cafeína, tri-iodeto de cafeína, citrato de cafeína e nicotinato de cafeína) em aplicação tópica em ratos sem pelo, 30 minutos antes da exposição a UVB, para averiguar se funcionavam como filtros solares. O estudo revelou que tanto a cafeína e benzoato de sódio de cafeína absorveram a radiação ultravioleta entre os 260 e os 300 nm (Lu et al., 2007). Evitaram desta forma a formação de dímeros de timina e lesões na pele desses ratos, que são induzidas pela exposição a UVB (Lu et al., 2007; Conney et al., 2013). Também é importante referir que a cafeína e benzoato de sódio de cafeína após exposição a radiação UVB aumentaram a apoptose das células danificadas, sendo que a apoptose foi aproximadamente duas a três vezes maior com o benzoato de sódio de cafeína, como se pode observar na figura 6.1. Não ficou esclarecido se o maior efeito está relacionado com a maior absorção ou com a atividade intrínseca das substâncias (Lu et al., 2007).

Numa outra experiência com ratos, a cafeína aplicada topicamente, 3 vezes por semana, durante 11 semanas após exposição a UVB, aumentou o número de células apoptóticas e permitiu diminuir o aparecimento de cancro de pele (Koo, Hirakawa, Fujii, Kawasumi, & Nghiem, 2007).

Para além disso os estudos indicam que a cafeína quer seja por via tópica ou via oral, aumenta a apoptose (Kerzendorfer & O'Driscoll, 2009; Conney et al., 2013; Miura et al., 2013).

Portanto estas substâncias são importantes para evitar a formação de cancros de pele induzidos por radiação UVB, já que funcionam como filtros solares e proporcionam o aumento da apoptose das células danificadas. Desta forma é essencial a realização de ensaios clínicos com cafeína e benzoato de sódio de cafeína, para assegurar a eficácia e segurança de produtos tópicos que incluam essas substâncias (Koo et al., 2007; Lu et al., 2007; Conney et al., 2013).

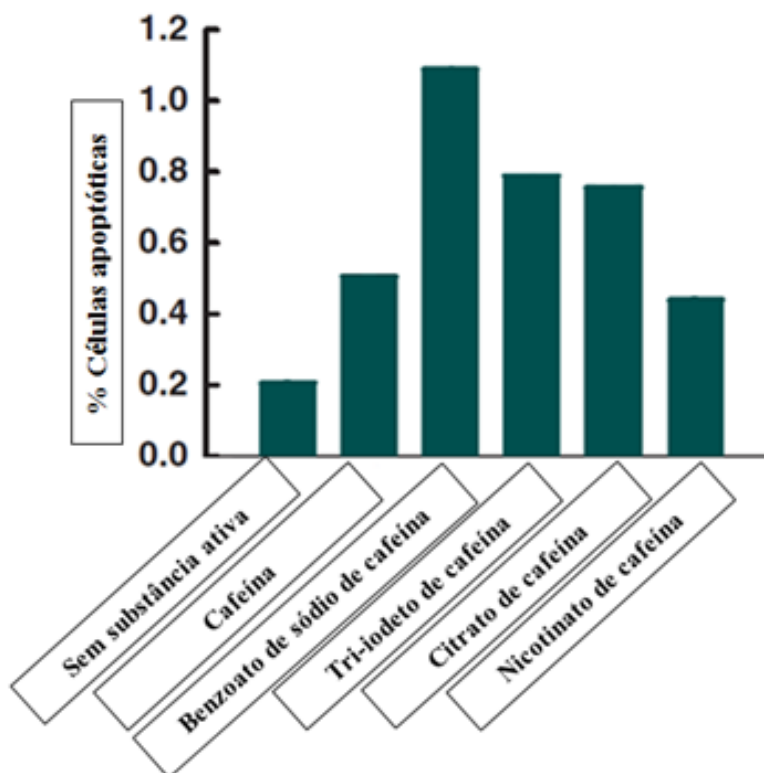


Figura 6.1. Aplicação tópica em ratos de cafeína e outros complexos de cafeína após exposição a radiação UVB, e correspondentes percentagens de células apoptóticas. Adaptado de Lu et al., 2007.

6.2. A cafeína em diversos cancros

São muitos os estudos que referem as propriedades antioxidantes e anticancerígenas da cafeína. Mas para que haja mais segurança e maior efeito da molécula surge o interesse em derivados da cafeína. Um estudo recente refere que 6-selenocafeína pode ser um importante modulador de agentes antineoplásicos. Assim foi feita a combinação desta molécula com doxorrubicina e oxaliplatina, e dependendo das concentrações usadas houve diminuição ou aumento da viabilidade celular. É de facto um ponto de partida importante como forma de melhorar os tratamentos (Martins et al., 2013).

Para além disso, vários estudos apontam para uma relação inversa entre a ingestão de cafeína e o cancro do ovário (Goodman, Tung, McDuffie, Wilkens, & Donlon, 2003; Tworoger, Gertig, Gates, Hecht, & Hankinson, 2008). Esta relação inversa também se aplica ao cancro colo-retal, apesar de alguns estudos indicarem o contrário, a cafeína através dos seus efeitos anti-inflamatórios permitiu diminuir o desenvolvimento do tumor (Larsson, Bergkvist, Giovannucci, & Wolk, 2006; Bessler,

Salman, Bergman, & Djaldetti, 2012). A cafeína pode ser uma molécula importante nas fases pré-diagnóstico e pós-diagnóstico de cânceros metastáticos. A morte de muitos doentes não é consequência do tumor primário, é principalmente devido às metástases que é um processo em que as células neoplásicas se disseminam para outros locais. Ao conseguir atuar nesta disseminação, a mortalidade e morbilidade associada aos doentes com cancro diminui. Assim a possibilidade de a cafeína ser um agente para suprimir metástases, merece uma atenção especial e mais estudos devem ser realizados (Yang et al., 2004).

Contudo apesar dos diversos estudos, não é ainda claro o papel da cafeína no cancro (Bessler et al., 2012).

6.3. Efeito preventivo da cafeína na formação de cataratas

Do mesmo modo que a radiação ultravioleta pode causar danos à pele, também pode afetar os olhos, UVB é a forma de radiação responsável pela formação de cataratas (Varma, Hegde, & Kovtun, 2008). Quando existe cataratas, um tecido do globo ocular designado por cristalino apresenta-se de forma opaca (Kronschlager et al., 2013).

Um estudo foi realizado com a finalidade de perceber se um colírio de cafeína protege contra o desenvolvimento de cataratas induzidas por radiação UVB. Assim para este estudo usaram-se ratos que foram divididos em grupos diferentes. Um grupo teve a aplicação de placebo e o outro grupo a aplicação de cafeína, depois foram expostos a UVB durante 15 minutos (Kronschlager et al., 2013).

Anteriormente já foi demonstrado que a cafeína é uma molécula com capacidade para proteger de radiação ultravioleta (Varma et al., 2008; Varma, Kovtun, & Hegde, 2010) e este estudo vem apoiar os anteriores, uma vez que se verificou redução de opacidade. Como se pode ver na figura 6.2, quando houve exposição a UVB as lentes ficaram mais opacas. Essa opacidade está reduzida quando houve aplicação de cafeína (Kronschlager et al., 2013).

Tal verifica-se porque a cafeína é descrita como uma substância antioxidante (Devasagayam, Kamat, Mohan, & Kesavan, 1996) (atuando nas espécies reativas de oxigénio que se formam quando se está exposto a radiação) e ainda como uma substância capaz de filtrar radiações (Varma et al., 2010).

Assim a cafeína por ser estável em soluções oftálmicas para aplicação tópica (Kronschlager et al., 2013), e por não demonstrar aumento da pressão intraocular

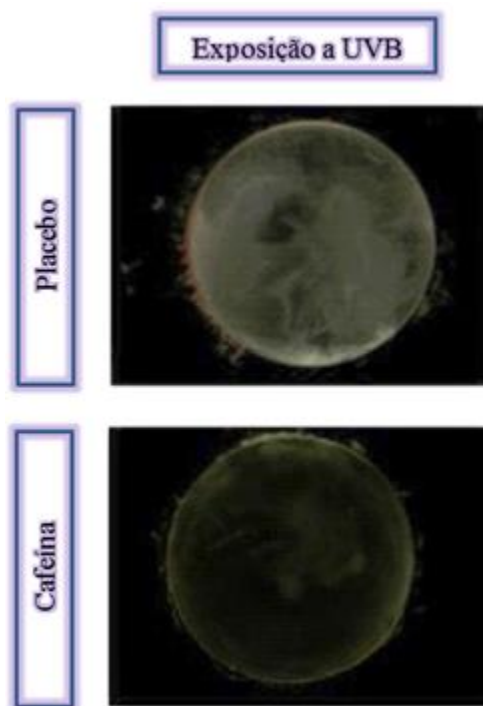


Figura 6.2. Opacidade de lentes induzida por raios UVB, no grupo de ratos tratados com placebo e com cafeína. Adaptado de Kronschlager et al., 2013.

(Chandra, Gaur, & Varma, 2011), é uma molécula que aplicada topicamente pode ser clinicamente útil para diminuir o desenvolvimento de cataratas (Kronschlager et al., 2013).

6.4. Benefícios da cafeína para o tratamento dos sintomas de asma

A asma é uma doença crónica das vias respiratórias, e é caracterizada por inflamação, vias aéreas hiper-reativas e obstruídas. As crises de asma podem ser ligeiras, moderadas e graves, ou pode ocorrer mesmo paragem respiratória. Para tratar os sintomas da asma, além dos anti-inflamatórios, existem os broncodilatadores de onde faz parte as metilxantinas. Mas as metilxantinas não são tratamento de primeira linha, e há preocupações quanto aos efeitos adversos, elas são essencialmente coadjuvantes da terapêutica para a asma (Hedlin, Konradsen, & Bush, 2012; Manuyakorn, Howarth, & Holgate, 2013).

Foi no século XVIII que se estabeleceu uma possível relação entre o consumo de café e uma diminuição dos sintomas de doentes asmáticos. Foi o ponto de partida para que mais tarde se realizassem estudos com as metilxantinas, que analisaram o efeito broncodilatador. Este efeito resulta de um aumento da concentração de AMP

cíclico, por inibição das fosfodiesterases (que degradam o AMP cíclico), ou por antagonismo dos recetores de adenosina (Sawynok, 2011b). Os estudos revelavam que a teofilina tinha maior sucesso que a cafeína (Tilley, 2011).

Uma revisão sistemática atual, que incluiu 7 estudos foi feita com o intuito de perceber se a cafeína é eficaz no alívio dos sintomas provocados pela asma. Também se analisou se o consumo de cafeína a partir da dieta pode interferir com os testes de avaliação da função pulmonar, e se assim havia a necessidade de alertar os pacientes para evitar esse consumo antes dos testes (Welsh, Bara, Barley, & Cates, 2010).

De uma maneira geral, a cafeína melhorou a função das vias aéreas das pessoas incluídas nos estudos, e as diferentes doses de cafeína permitiram melhorias significativas da função pulmonar durante 4 horas. Para além disso, uma a cinco chávenas de café, alteraram os resultados dos testes de avaliação da função pulmonar. Assim, conclui-se que se deve evitar o consumo de cafeína pelo menos 4 horas antes da realização dos testes, ou então ter em conta o consumo de cafeína nos resultados obtidos. Tal é importante para fazer uma avaliação correta da gravidade, e fazer o tratamento mais adequado para a asma. Esta foi a primeira revisão sistemática que abordou os tópicos referidos anteriormente, contudo os dados experimentais disponíveis não são suficientes para garantir relevância clínica, isto é não há ainda evidência suficiente para indicar de forma segura os benefícios do uso de cafeína para esta situação. As doses de cafeína que levam à broncodilatação podem ser prejudiciais, e os efeitos adversos serem superiores aos benefícios que a cafeína proporciona (Welsh et al., 2010)

6.5. A cafeína em produtos de dermocosmética

6.5.1. Benefícios da cafeína no tratamento de olhos inchados e rugas

A pele nas pálpebras é muito fina e é uma área abundantemente irrigada por vasos sanguíneos. É comum a aparência escura e inchada que é desencadeada por diversos fatores (Bucay & Day, 2013). Apesar das diversas técnicas usadas para o alívio desse inchaço, desde as típicas rodela de pepino a sacos de chá húmidos, já existem várias formulações comercializadas com cafeína na sua constituição (Roh & Chung, 2009; Amnuaikit, Maneenuan, & Boonme, 2011).

Um estudo avaliou a eficácia de um gel com cafeína a 3%, recorrendo a homens e mulheres. Antes da aplicação foram feitos os testes de permeabilidade, e testes de tolerabilidade de modo a saber se os geles provocavam irritação dos olhos. Depois da imprescindível avaliação da formulação em si, e antes da aplicação dos geles, foram feitas medições dos inchaços dos olhos com uma linha e só de seguida se aplicou de forma aleatória geles sem cafeína e com cafeína. Aos 10, 15, 30, 90, 150 e 180 minutos foram feitas novas medições. O estudo conclui que tanto o gel com cafeína e sem cafeína reduziu o inchaço, sem haver diferenças significativas tal como se pode observar na figura 6.3. Assim este estudo indica que neste caso concreto a formulação proporcionou a redução do inchaço não pelos efeitos vasoconstritores que a cafeína poderia exercer, mas sim pela sensação de frescura resultante da aplicação do gel (Amnuai et al., 2011).

A cafeína não se encontra apenas presente em geles para o tratamento de olhos inchados, ela é transversal a uma série de produtos em dermocosmética. Mais um exemplo pode ser a cafeína em cosméticos para o tratamento das rugas. Os primeiros sinais de envelhecimento são na região periorbital, e uma vez que são tão indesejados, vários cuidados devem existir desde o uso de protetor solar ao uso de antioxidantes como a cafeína (Bucay & Day, 2013). Num estudo concluiu-se que um creme com cafeína conseguiu melhorar o aspeto das rugas designadas de “pés de galinha”, após tratamento de 4 semanas (Kaczvinsky, Griffiths, Schnicker, & Li, 2009). Alguns

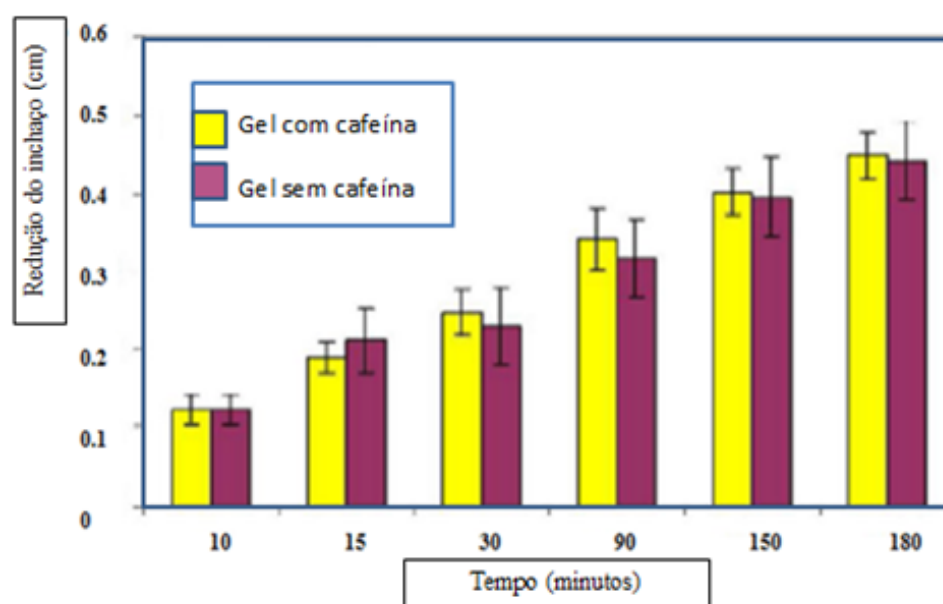


Figura 6.3. Comparação da redução do inchaço dos olhos entre um gel com cafeína e outro sem cafeína. Adaptado de Amnuai et al., 2011.

exemplos de produtos cosméticos com cafeína indicados para olheiras/inchaço e rugas são: NeoStrata[®] Skin Active Intensive Eye Therapy, Obagi[®] Elastiderm eye complete complex sérum, Neocutis[®] lumière riche bio-restorative eye balm, Garnier[®] caffeine eye roll-on, Vichy[®] liftactiv eyes (Bucay & Day, 2013).

No entanto uma vez que os estudos ficam confinados aos laboratórios que testam os produtos, são raros os estudos disponíveis acerca deste assunto da cosmética. Desta forma com pouca informação torna-se impossível tirar conclusões com base na evidência (Bucay & Day, 2013).

6.5.2. Benefícios da cafeína no tratamento da alopecia androgénica

A alopecia androgénica é um dos tipos de alopecia que resulta da ação da dihidrotestosterona, um metabolito da testosterona que se forma a partir da enzima 5- α -redutase. A dihidrotestosterona promove a diminuição de cada ciclo de crescimento dos cabelos, que se vão tornando cada vez mais finos. O processo continua até que haja ausência de cabelos na parte superior e frontal da cabeça. A alopecia androgénica afeta mais de 50% dos homens com mais de 50 anos, pelo que existe bastante procura de tratamentos (Fischer et al., 2007; Bussioletti, Mastropietro, & Celleno, 2011).

O tratamento pode ser feito usando substâncias como a finasterida, por bloqueio da enzima 5- α -redutase, ou usando o minoxidil que promove o crescimento queratinócito in vivo e in vitro em alguns indivíduos (Fischer et al., 2007; Bussioletti et al., 2011). Também a cafeína parece ter potencial para ultrapassar este problema. Num estudo a cafeína a 0.005% e 0.001% demonstrou que pode inibir o efeito da testosterona, e estimular o aumento da haste do cabelo (Fischer et al., 2007). Um ensaio clínico feito com 40 voluntários, também comprova a eficácia da cafeína. Os voluntários usaram uma loção com cafeína ao longo de 4 meses, e esta loção permitiu uma diminuição da perda do cabelo em 83% dos voluntários, e em geral os cabelos ficaram mais fortes e mais resistentes (Bussioletti et al., 2011).

Os estudos efetuados aos champôs e loções Alpecin[®] que contêm cafeína demonstram que a cafeína promove o crescimento dos folículos capilares e evita os efeitos provocados pela dihidrotestosterona (Otberg et al., 2007). Mas para que o tratamento seja eficaz tem de ser garantida a absorção da cafeína que é aplicada topicamente. O estudo realizado com o champô Alpecin[®] com 1% de cafeína verificou a sua absorção (Otberg et al., 2007). Os folículos capilares são uma porta de entrada para

a cafeína, e para além disso a cafeína é conhecida como uma substância que tem boa absorção (Vogt, Mandt, Lademann, Schaefer, & Blume-Peytavi, 2005). Outro dado importante a retirar, é que apenas 2 minutos foram necessários para que ocorresse a absorção. O estudo concluiu assim que a cafeína é bem absorvida quando aplicada topicamente, proporcionando eficácia aos produtos Alpecin[®] (Otberg et al., 2007)

6.5.3. Benefícios da cafeína para o tratamento da lipodistrofia ginoide

A lipodistrofia ginoide é vulgarmente conhecida por celulite. Há celulite quando existem alterações subcutâneas, que são visíveis na pele. A pele deixa de ser lisa e apresenta ondulações que são conhecidas como pele “casca de laranja”. Afeta principalmente mulheres, cerca de 85% das mulheres após a puberdade têm celulite, e localiza-se essencialmente nas coxas e nádegas, mas pode ser encontrada em qualquer parte do corpo que tenha tecido adiposo subcutâneo. Trata-se de um problema estético que é indesejável, daí a grande procura de tratamentos (Lupi, Semenovitch, Treu, Bottino, & Bouskela, 2007; Hexsel & Soirefmann, 2011; Al-Bader et al., 2012).

As causas ainda não são bem conhecidas, mas algumas das razões que se apontam para a sua origem podem ser alterações na estrutura do tecido conjuntivo, alterações na microcirculação e da matriz extracelular e causas genéticas e hormonais. Há ainda que referir que alguns fatores podem agravar a celulite, como por exemplo o stress, sedentarismo, alimentação e a obesidade (Rawlings, 2006; Hexsel & Soirefmann, 2011; Al-Bader et al., 2012).

Apesar dos inúmeros tratamentos disponíveis, desde cremes anticelulite, massagens, laser, só alguns apresentam eficácia terapêutica. Focando para as metilxantinas, nomeadamente a cafeína, é uma substância ativa que é bastante utilizada para tratar a celulite. A cafeína atua sobre o tecido adiposo que está na hipoderme, este tecido adiposo representa uma fonte de energia para o organismo e é constituído por adipócitos que são células que armazenam triglicéridos (glicerol e três ácidos gordos). As pessoas que têm celulite têm os adipócitos com um volume bastante superior, e a lipólise é uma forma de reduzir esse volume e melhorar a aparência da celulite. A cafeína tem uma ação lipolítica, e assim reduz o tamanho dos adipócitos que é o pretendido (Rawlings, 2006; Lupi et al., 2007; Roure et al., 2011).

6.5.3.1. Exemplos de estudos que avaliam a eficácia da cafeína

Um estudo foi realizado para avaliar a eficácia de uma solução a 7% de cafeína, Elancyl chrono active[®], para tratar a celulite. Após 30 dias de tratamento todas as pessoas incluídas no estudo foram sujeitas a uma avaliação clínica, isto é foi feita por exemplo uma medição dos centímetros das coxas, e houve reduções significativas em 80% das pessoas. O estudo concluiu que há eficácia com esta substância, mas a eficácia não está relacionada com alterações na microcirculação. A eficácia foi maior quando houve prática de exercício físico, o que leva a incentivar as pessoas para o exercício físico ao longo do tratamento (Lupi et al., 2007).

Para além disso, foi realizado um estudo para verificar se os hábitos alimentares poderiam alterar o aspeto da pele. Ou seja pretendia-se saber se a celulite era reduzida só pelo tratamento tópico, ou se uma mudança da alimentação também seria benéfica. O produto neste estudo continha 5% de cafeína e era rico em flavonoides. Foi aplicado duas vezes por dia durante 4 semanas na coxa e anca de um dos lados do corpo, para que o outro lado servisse de controlo. Só com a alteração da alimentação houve pequenas melhorias, mas houve grandes melhorias quando se associou a aplicação tópica com a alimentação equilibrada. Sugere assim que a aplicação tópica de produtos é essencial para reduzir a celulite, e que a cafeína é eficaz (Escudier, Fanchon, Labrousse, & Pellae, 2011).

A eficácia da cafeína no tratamento da celulite foi abordada num estudo, que avaliou cada substância ativa em particular, de um creme anticelulite. A aplicação do creme foi feita 2 vezes por dia durante 12 semanas, e a análise dos progressos foi feita à 2^a, 4^a, 8^a e 12^a semana. Foi usada cafeína a 2% e a 5%, e demonstrou-se que a cafeína a 5% induziu a lipólise em adipócitos humanos. Tal foi possível concluir a partir do ensaio em que os adipócitos foram incubados com cafeína durante 24 horas, onde houve libertação de glicerol para o meio de cultura. O aspeto de “casca de laranja” da pele melhorou em todas as partes do corpo tratadas a partir das 4 semanas, não esquecendo que o creme continha outras substâncias ativas como o retinol ou a carnitina (Roure et al., 2011).

7. Conclusão

A cafeína é uma substância presente no dia-a-dia da maioria das pessoas quer nos adultos como nas crianças, através do café que é a principal fonte de cafeína, refrigerantes, chás, chocolates ou mesmo fármacos.

É considerado que os recetores de adenosina são o principal alvo terapêutico da cafeína, mas os mecanismos de ação ainda não são totalmente conhecidos no que diz respeito às diversas aplicações terapêuticas que a cafeína tem, sendo portanto uma área prioritária de investigação.

Foi a partir de estudos epidemiológicos que se apontou para a relação inversa entre o consumo de cafeína e o risco para várias doenças. Estes desencadearam o interesse para o desenvolvimento de estudos em animais. Muitos foram os estudos realizados com cafeína, que tiveram o objetivo de chegar a novas descobertas. Contudo são necessários estudos futuros de forma a esclarecer e tornar alguma informação mais consistente. Também se chega à conclusão que os novos estudos devem apresentar metodologias mais semelhantes, para que se obtenham melhores resultados e seja permitida a retirada de conclusões consistentes.

Nesta monografia foram referidos vários benefícios da cafeína na terapêutica, nomeadamente os benefícios da sua utilização no tratamento da apneia de recém-nascidos prematuros, em que neste caso é utilizado citrato de cafeína. Estão estabelecidos os valores da margem terapêutica, bem como as doses de início e manutenção do tratamento. Os estudos indicam que não há necessidade para a monitorização salvo algumas exceções, e o momento certo de finalização do tratamento é ainda controverso. E para além do citrato de cafeína ser eficaz, também revela ser economicamente viável.

A cafeína começou por ser usada como um adjuvante analgésico com base em pouca evidência. Mas uma revisão sistemática concluiu que de facto a cafeína apresenta benefícios como um adjuvante de substâncias analgésicas. Mas apenas algumas doses

demonstram eficácia, e este efeito não se pode generalizar a todos os analgésicos. Tanto em Portugal como nos EUA, são vários os medicamentos que têm associado a cafeína.

Relativamente a doenças neurodegenerativas como a doença de Parkinson, são vários os estudos que têm sido realizados com o intuito de investigar o papel da cafeína nesta doença. A cafeína foi uma das substâncias neuroprotetoras selecionadas com base em determinados critérios, para serem realizados ensaios clínicos. Os estudos referem que a cafeína tem capacidade para evitar a destruição de neurónios dopaminérgicos, tal é importante já que a redução dos níveis de dopamina é característica desta doença. Também se indica que a cafeína pode ter tanto um papel para o tratamento como para a prevenção da doença, contudo mais estudos são necessários para que haja maior evidência de que a cafeína pode interromper o processo neurodegenerativo. Portanto é ainda um desafio poder indicar de forma consistente, a utilização da cafeína para o tratamento e prevenção da doença de Parkinson, sendo esta hipótese uma aposta para o futuro.

Foi também referida nesta monografia a doença de Alzheimer, uma vez que a cafeína é indicada como uma substância que reduz e pode mesmo reverter algumas complicações características desta doença, como os comprometimentos cognitivos. Um problema grave para os doentes e para as pessoas que os rodeiam é a perda de memória, e os estudos indicam que a cafeína normaliza a memória. Para além disso já foi demonstrado que a cafeína consegue reduzir os níveis das placas amiloides, daí os efeitos benéficos que esta substância tem nesta doença, apesar de se apontar (ainda sem estudos suficientes) que a cafeína também possa atuar de outras formas, por exemplo por evitar a fosforilação de proteínas Tau.

Por fim, tanto a cafeína como o benzoato de sódio de cafeína são considerados protetores da radiação UVB, e uma vez que funcionam como filtros solares e aumentam a apoptose de células danificadas, tem sido atribuído à cafeína benefícios na proteção de cancro de pele não melanoma. São necessários ensaios clínicos que assegurem a eficácia destas substâncias em protetores solares por exemplo. A radiação também é responsável pela formação de cataratas, e já foram realizados estudos para testar se colírios de cafeína protegem das cataratas induzidas por UVB. Este é um assunto que necessita de mais desenvolvimento, até porque pode vir a ser clinicamente útil. Infelizmente são poucos os estudos disponíveis acerca da cafeína em produtos de dermocosmética para o tratamento de olhos inchados, rugas, alopecia e lipodistrofia

ginoide, contudo existe uma grande aposta destes produtos no mercado. Não sendo possível demonstrar com base na evidência a eficácia destes produtos.

Assim, conclui-se que a cafeína já tem muitos estudos a provar a sua eficácia terapêutica em diversas áreas. Mas nem todas estão bem estudadas e por isso é crucial mais investigação, ou seja alguns dos potenciais benefícios da cafeína mencionados nesta monografia são ainda hipóteses que necessitam de mais ensaios clínicos, de forma a garantir eficácia terapêutica.

8. Bibliografia

- Abo-Salem, O. M., Hayallah, A. M., Bilkei-Gorzo, A., Filipek, B., Zimmer, A., e Muller, C. E. (2004). Antinociceptive effects of novel A2B adenosine receptor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther*, 308(1), 358-366.
- Abu-Shaweesh, J. M., e Martin, R. J. (2008). Neonatal apnea: what's new?. *Pediatr Pulmonol*, 43(10), 937-944.
- Aguiar, L. M., Nobre, H. V., Jr., Macedo, D. S., Oliveira, A. A., Freitas, R. M., Vasconcelos, S. M., . . . Viana, G. S. (2006). Neuroprotective effects of caffeine in the model of 6-hydroxydopamine lesion in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 84(3), 415-419.
- Al-Bader, T., Byrne, A., Gillbro, J., Mitarotonda, A., Metois, A., Vial, F., . . . Laloeuf, A. (2012). Effect of cosmetic ingredients as anticellulite agents: synergistic action of actives with in vitro and in vivo efficacy. *J Cosmet Dermatol*, 11(1), 17-26.
- Alves, G., Forsaa, E., Pedersen, K., Dreetz Gjerstad, M., e Larsen, J. (2008). Epidemiology of Parkinson's disease. *Journal of Neurology*, 255(5), 18-32.
- Amnuakit, T., Maneenuan, D., e Boonme, P. (2011). Evaluation of caffeine gels an physicochemical characteristics and in vivo efficacy in reducing puffy eyes. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(2), 56-59.
- Anneken, K., Evers, S., e Husstedt, I. W. (2010). Efficacy of fixed combinations of acetylsalicylic acid, acetaminophen and caffeine in the treatment of idiopathic headache: a review. *Eur J Neurol*, 17(4), 1468-1331.
- Arendash, G. W., e Cao, C. (2010). Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 117-126.
- Arendash, G. W., Schleif, W., Rezai-Zadeh, K., Jackson, E. K., Zacharia, L. C., Cracchiolo, J. R., . . . Tan, J. (2006). Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*, 142(4), 941-952.
- Atawodi, S. E., Pfundstein, B., Haubner, R., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., e Owen, R. W. (2007). Content of polyphenolic compounds in the Nigerian stimulants Cola

- nitida ssp. alba, Cola nitida ssp. rubra A. Chev, and Cola acuminata Schott & Endl and their antioxidant capacity. *J Agric Food Chem*, 55(24), 9824-9828.
- Bessler, H., Salman, H., Bergman, M., e Djaldetti, M. (2012). Caffeine alters cytokine secretion by PBMC induced by colon cancer cells. *Cancer Invest*, 30(2), 87-91.
- Biessels, G. J. (2010). Caffeine, diabetes, cognition, and dementia. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 143-150.
- Bloch-Salisbury, E., Hall, M. H., Sharma, P., Boyd, T., Bednarek, F., e Paydarfar, D. (2010). Heritability of apnea of prematurity: a retrospective twin study. *Pediatrics*, 126(4), 779-787.
- Botton, P. H., Costa, M. S., Ardaís, A. P., Mioranza, S., Souza, D. O., da Rocha, J. B., e Porciuncula, L. O. (2010). Caffeine prevents disruption of memory consolidation in the inhibitory avoidance and novel object recognition tasks by scopolamine in adult mice. *Behav Brain Res*, 214(2), 254-259.
- Bove, J., e Perier, C. (2012). Neurotoxin-based models of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 211, 51-76.
- Bucay, V. W., e Day, D. (2013). Adjunctive skin care of the brow and periorbital region. *Clin Plast Surg*, 40(1), 225-236.
- Burnstock, G. (2008). Purinergic signalling and disorders of the central nervous system. *Nat Rev Drug Discov*, 7(7), 575-590.
- Bussoletti, C., Mastropietro, F., e Celleno, L. (2011). Use of a cosmetic caffeine lotion in the treatment of male androgenetic alopecia. *J Appl Cosmetol*, 29, 153-166.
- Cao, C., Cirrito, J. R., Lin, X., Wang, L., Verges, D. K., Dickson, A., . . . Potter, H. (2009). Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimers Dis*, 17(3), 681-697.
- Castellani, R. J., Rolston, R. K., e Smith, M. A. (2010). Alzheimer disease. *Dis Mon*, 56(9), 484-546.
- Chandra, P., Gaur, A., e Varma, S. (2011). Effect of caffeine on the intraocular pressure in patients with primary open angle glaucoma. *Clin Ophthalmol*, 2011(5), 1623-1629.
- Chaudhuri, K. R., Odin, P., Antonini, A., e Martinez-Martin, P. (2011). Parkinson's disease: the non-motor issues. *Parkinsonism Relat Disord*, 17(10), 717-723.
- Chen, J. F., Eltzschig, H. K., e Fredholm, B. B. (2013). Adenosine receptors as drug targets--what are the challenges? *Nat Rev Drug Discov*, 12(4), 265-286.
- Chen, J. F., Xu, K., Petzer, J. P., Staal, R., Xu, Y. H., Beilstein, M., . . . Schwarzschild, M. A. (2001). Neuroprotection by caffeine and A(2A) adenosine receptor inactivation in a model of Parkinson's disease. *J Neurosci*, 21(10), 1-6.

- Chen, J. F., Yu, L., Shen, H. Y., He, J. C., Wang, X., e Zheng, R. (2010). What knock-out animals tell us about the effects of caffeine. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 17-24.
- Chen, X., Ghribi, O., e Geiger, J. D. (2010). Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 127-141.
- Chinem, V. P., e Miot, H. A. (2011). Epidemiology of basal cell carcinoma. *An Bras Dermatol*, 86(2), 292-305.
- Chu, Y. F., Chang, W. H., Black, R. M., Liu, J. R., Sompol, P., Chen, Y., . . . Cheng, I. H. (2012). Crude caffeine reduces memory impairment and amyloid beta(1-42) levels in an Alzheimer's mouse model. *Food Chem*, 135(3), 2095-2102.
- Cieślak, M., Komoszyński, M., e Wojtczak, A. (2008). Adenosine A2A receptors in Parkinson's disease treatment. *Purinergic Signalling*, 4(4), 305-312.
- Comer, A. M., Perry, C. M., e Figgitt, D. P. (2001). Caffeine citrate: a review of its use in apnoea of prematurity. *Paediatr Drugs*, 3(1), 61-79.
- Conney, A. H., Lu, Y. P., Lou, Y. R., Kawasumi, M., e Nghiem, P. (2013). Mechanisms of caffeine-induced inhibition of UVB carcinogenesis. *Front Oncol*, 3(144), 1-11.
- Costa, J., Lunet, N., Santos, C., Santos, J., e Vaz-Carneiro, A. (2010). Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 221-238.
- Cunha, R. A., e Agostinho, P. M. (2010). Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 95-116.
- Dall'Igna, O. P., Fett, P., Gomes, M. W., Souza, D. O., Cunha, R. A., e Lara, D. R. (2007). Caffeine and adenosine A(2a) receptor antagonists prevent beta-amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol*, 203(1), 241-245.
- Daly, J. W. (2007). Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*, 64(16), 2153-2169.
- Davis, P. G., Schmidt, B., Roberts, R. S., Doyle, L. W., Asztalos, E., Haslam, R., . . . Tin, W. (2010). Caffeine for apnea of prematurity trial: benefits may vary in subgroups. *J Pediatr*, 156(3), 382-387.
- Dellermalm, J., Segerdahl, M., e Grass, S. (2009). Caffeine does not attenuate experimentally induced ischemic pain in healthy subjects. *Acta Anaesthesiol Scand*, 53(10), 1288-1292.
- Derry, C. J., Derry, S., e Moore, R. A. (2012). Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 14(3), 1-47.

- Devasagayam, T. P., Kamat, J. P., Mohan, H., e Kesavan, P. C. (1996). Caffeine as an antioxidant: inhibition of lipid peroxidation induced by reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta*, 13(1), 63-70.
- Di Fiore, J. M., Bloom, J. N., Orge, F., Schutt, A., Schluchter, M., Cheruvu, V. K., . . . Martin, R. J. (2010). A higher incidence of intermittent hypoxemic episodes is associated with severe retinopathy of prematurity. *J Pediatr*, 157(1), 69-73.
- Diamond, S., Balm, T. K., e Freitag, F. G. (2000). Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*, 68(3), 312-319.
- Diaz-Reval, M. I., Carrillo-Munguia, N., Martinez-Casas, M., e Gonzalez-Trujano, M. E. (2010). Tramadol and caffeine produce synergistic interactions on antinociception measured in a formalin model. *Pharmacol Biochem Behav*, 97(2), 357-362.
- Doty, R. L. (2012). Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis*, 46(3), 527-552.
- Dragicevic, N., Delic, V., Cao, C., Copes, N., Lin, X., Mamcarz, M., . . . Bradshaw, P. C. (2012). Caffeine increases mitochondrial function and blocks melatonin signaling to mitochondria in Alzheimer's mice and cells. *Neuropharmacology*, 63(8), 1368-1379.
- Duffett, M., Liu, D. M., Deshpande, A., e Choong, K. (2012). Caffeine in bronchiolitis associated apnea: A retrospective cohort study. *Journal of Pediatric Intensive Care*, 1(2), 95-98.
- Dukhovny, D., Lorch, S. A., Schmidt, B., Doyle, L. W., Kok, J. H., Roberts, R. S., . . . Zupancic, J. A. (2011). Economic evaluation of caffeine for apnea of prematurity. *Pediatrics*, 127(1), 146-155.
- Echeverri, D., Montes, F. R., Cabrera, M., Galan, A., e Prieto, A. (2010). Caffeine's vascular mechanisms of action. *Int J Vasc Med*, 834060(10), 1-10.
- Escudier, B., Fanchon, C., Labrousse, E., e Pellae, M. (2011). Benefit of a topical slimming cream in conjunction with dietary advice. *Int J Cosmet Sci*, 33(4), 334-337.
- Eskelinen, M. H., e Kivipelto, M. (2010). Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 167-174.
- Eskelinen, M. H., Ngandu, T., Tuomilehto, J., Soininen, H., e Kivipelto, M. (2009). Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis*, 16(1), 85-91.
- Essa, M. M., Vijayan, R. K., Castellano-Gonzalez, G., Memon, M. A., Braid, N., e Guillemin, G. J. (2012). Neuroprotective effect of natural products against Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 37(9), 1829-1842.

- FDA. (s.d). FDA Approved Drug Products: caffeine. Consultado em 20-08-2013, disponível em <http://www.accessdata.fda.gov>
- Fischer, T. W., Hipler, U. C., e Elsner, P. (2007). Effect of caffeine and testosterone on the proliferation of human hair follicles in vitro. *Int J Dermatol*, 46(1), 27-35.
- Forbes, J. A., Beaver, W. T., Jones, K. F., Kehm, C. J., Smith, W. K., Gongloff, C. M., . . . Smith, J. W. (1991). Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther*, 49(6), 674-684.
- Francart, S. J., Allen, M. K., e Stegall-Zanation, J. (2013). Apnea of prematurity: caffeine dose optimization. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 18(1), 45-52.
- Gaytan, S. P., e Pasaro, R. (2012). Neonatal caffeine treatment up-regulates adenosine receptors in brainstem and hypothalamic cardio-respiratory related nuclei of rat pups. *Exp Neurol*, 237(2), 247-259.
- Gomes, C. V., Kaster, M. P., Tome, A. R., Agostinho, P. M., e Cunha, R. A. (2011). Adenosine receptors and brain diseases: neuroprotection and neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*, 5(99), 1380-1399.
- Gongora-Alfaro, J. L. (2010). Caffeine as a preventive drug for Parkinson's disease: epidemiologic evidence and experimental support. *Rev Neurol*, 50(4), 221-229.
- Goodman, M. T., Tung, K. H., McDuffie, K., Wilkens, L. R., e Donlon, T. A. (2003). Association of caffeine intake and CYP1A2 genotype with ovarian cancer. *Nutr Cancer*, 46(1), 23-29.
- Granados-Soto, V., Lopez-Munoz, F. J., Castaneda-Hernandez, G., Salazar, L. A., Villarreal, J. E., e Flores-Murrieta, F. J. (1993). Characterization of the analgesic effect of paracetamol and caffeine combinations in the pain-induced functional impairment model in the rat. *J Pharm Pharmacol*, 45(7), 627-631.
- Grosso, L. M., e Bracken, M. B. (2005). Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol*, 15(6), 460-466.
- Heckman, M. A., Weil, J., e Gonzalez de Mejia, E. (2010). Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters. *J Food Sci*, 75(3), 1750-3841.
- Hedlin, G., Konradsen, J., e Bush, A. (2012). An update on paediatric asthma. *Eur Respir Rev*, 21(125), 175-185.
- Henderson-Smart, D. J., e Davis, P. G. (2010). Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(12), 1-24.

- Henderson-Smart, D. J., e De Paoli, A. G. (2010). Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 8(12), 1-24.
- Henderson-Smart, D. J., e Steer, P. A. (2010). Caffeine versus theophylline for apnea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 20(1), 1-19.
- Hentges, C. R., Guedes, R. R., Silveira, R. C., e Procianoy, R. S. (2010). Serum levels of caffeine in umbilical cord and apnea of prematurity. *J Pediatr*, 86(2), 137-142.
- Herrmann, N., Chau, S. A., Kircanski, I., e Lanctot, K. L. (2011). Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: a systematic review. *Drugs*, 71(15), 2031-2065.
- Hexsel, D., e Soirefmann, M. (2011). Cosmeceuticals for cellulite. *Semin Cutan Med Surg*, 30(3), 167-170.
- INFOMED. (s.d). Base de dados de medicamentos de uso humano: cafeína. Consultado em 19-08-2013, disponível em <http://www.infarmed.pt/infomed>
- Janvier, A., Khairy, M., Kokkotis, A., Cormier, C., Messmer, D., e Barrington, K. J. (2004). Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. *J Perinatol*, 24(12), 763-768.
- Johnson, P. J. (2011). Caffeine citrate therapy for apnea of prematurity. *Neonatal Netw*, 30(6), 408-412.
- Kachroo, A., Irizarry, M. C., e Schwarzschild, M. A. (2010). Caffeine protects against combined paraquat and maneb-induced dopaminergic neuron degeneration. *Exp Neurol*, 223(2), 657-661.
- Kaczvinsky, J. R., Griffiths, C. E., Schnicker, M. S., e Li, J. (2009). Efficacy of anti-aging products for periorbital wrinkles as measured by 3-D imaging. *J Cosmet Dermatol*, 8(3), 228-233.
- Kalaria, R. N., Maestre, G. E., Arizaga, R., Friedland, R. P., Galasko, D., Hall, K., . . . Antuono, P. (2008). Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol*, 7(9), 812-826.
- Kalda, A., Yu, L., Oztas, E., e Chen, J. F. (2006). Novel neuroprotection by caffeine and adenosine A(2A) receptor antagonists in animal models of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 248(1-2), 9-15.
- Kassim, Z., Greenough, A., e Rafferty, G. F. (2009). Effect of caffeine on respiratory muscle strength and lung function in prematurely born, ventilated infants. *European Journal of Pediatrics*, 168(12), 1491-1495.

- Kerzendorfer, C., e O'Driscoll, M. (2009). UVB and caffeine: inhibiting the DNA damage response to protect against the adverse effects of UVB. *J Invest Dermatol*, 129(7), 1611-1613.
- Koo, S. W., Hirakawa, S., Fujii, S., Kawasumi, M., e Nghiem, P. (2007). Protection from photodamage by topical application of caffeine after ultraviolet irradiation. *Br J Dermatol*, 156(5), 957-964.
- Kronschlager, M., Lofgren, S., Yu, Z., Talebizadeh, N., Varma, S. D., e Soderberg, P. (2013). Caffeine eye drops protect against UV-B cataract. *Exp Eye Res*, 113, 26-31.
- LaFerla, F. M., e Oddo, S. (2005). Alzheimer's disease: Abeta, tau and synaptic dysfunction. *Trends Mol Med*, 11(4), 170-176.
- Larsson, S. C., Bergkvist, L., Giovannucci, E., e Wolk, A. (2006). Coffee consumption and incidence of colorectal cancer in two prospective cohort studies of Swedish women and men. *Am J Epidemiol*, 163(7), 638-644.
- Latini, S., e Pedata, F. (2001). Adenosine in the central nervous system: release mechanisms and extracellular concentrations. *J Neurochem*, 79(3), 463-484.
- Lazareth, V. (2013). Management of non-melanoma skin cancer. *Semin Oncol Nurs*, 29(3), 182-194.
- Li, X. X., Nomura, T., Aihara, H., e Nishizaki, T. (2001). Adenosine enhances glial glutamate efflux via A2a adenosine receptors. *Life Sci*, 68(12), 1343-1350.
- Lichtenthaler, S. F. (2011). Alpha-secretase in Alzheimer's disease: molecular identity, regulation and therapeutic potential. *J Neurochem*, 116(1), 10-21.
- Lohle, M., e Reichmann, H. (2010). Clinical neuroprotection in Parkinson's disease - still waiting for the breakthrough. *J Neurol Sci*, 289(1-2), 104-114.
- Lopez, J. R., Dominguez-Ramirez, A. M., Cook, H. J., Bravo, G., Diaz-Reval, M. I., Deciga-Campos, M., e Lopez-Munoz, F. J. (2006). Enhancement of antinociception by co-administration of ibuprofen and caffeine in arthritic rats. *Eur J Pharmacol*, 544(1-3), 31-38.
- Lorch, S. A., Srinivasan, L., e Escobar, G. J. (2011). Epidemiology of apnea and bradycardia resolution in premature infants. *Pediatrics*, 128(2), 366-373.
- Lu, Y. P., Lou, Y. R., Li, X. H., Xie, J. G., Brash, D., Huang, M. T., e Conney, A. H. (2000). Stimulatory effect of oral administration of green tea or caffeine on ultraviolet light-induced increases in epidermal wild-type p53, p21(WAF1/CIP1), and apoptotic sunburn cells in SKH-1 mice. *Cancer Res*, 60(17), 4785-4791.
- Lu, Y. P., Lou, Y. R., Xie, J. G., Peng, Q. Y., Zhou, S., Lin, Y., . . . Conney, A. H. (2007). Caffeine and caffeine sodium benzoate have a sunscreen effect, enhance

- UVB-induced apoptosis, and inhibit UVB-induced skin carcinogenesis in SKH-1 mice. *Carcinogenesis*, 28(1), 199-206.
- Lupi, O., Semenovitch, I. J., Treu, C., Bottino, D., e Bouskela, E. (2007). Evaluation of the effects of caffeine in the microcirculation and edema on thighs and buttocks using the orthogonal polarization spectral imaging and clinical parameters. *J Cosmet Dermatol*, 6(2), 102-107.
- Maia, L., e Mendonça, A. (2002). Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol*, 9(4), 377-382.
- Manuyakorn, W., Howarth, P. H., e Holgate, S. T. (2013). Airway remodelling in asthma and novel therapy. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 31(1), 3-10.
- Marques, S., Batalha, V. L., Lopes, L. V., e Outeiro, T. F. (2011). Modulating Alzheimer's disease through caffeine: a putative link to epigenetics. *J Alzheimers Dis*, 24(2), 161-171.
- Martin, R. J., Wang, K., Koroglu, O., Di Fiore, J., e Kc, P. (2011). Intermittent hypoxic episodes in preterm infants: do they matter? *Neonatology*, 100(3), 303-310.
- Martins, I. L., Miranda, J. P., Oliveira, N. G., Fernandes, A. S., Goncalves, S., e Antunes, A. M. (2013). Synthesis and biological activity of 6-selenocaffeine: potential modulator of chemotherapeutic drugs in breast cancer cells. *Molecules*, 18(5), 5251-5264.
- Mathew, O. P. (2011). Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J Perinatol*, 31(5), 302-310.
- Mayeux, R. (2003). Epidemiology of neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 26, 81-104.
- Meissner, W. G., Frasier, M., Gasser, T., Goetz, C. G., Lozano, A., Piccini, P., . . . Bezard, E. (2011). Priorities in Parkinson's disease research. *Nat Rev Drug Discov*, 10(5), 377-393.
- Mercadante, S., Serretta, R., e Casuccio, A. (2001). Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage*, 21(5), 369-372.
- Misra, A. L., Pontani, R. B., e Vadlamani, N. L. (1985). Potentiation of morphine analgesia by caffeine. *Br J Pharmacol*, 84(4), 789-791.
- Miura, K., Hughes, M. C., Green, A. C., e van der Pols, J. C. (2013). Caffeine intake and risk of basal cell and squamous cell carcinomas of the skin in an 11-year prospective study. *Eur J Nutr*, 4, 1-19.
- Morelli, M., Carta, A. R., Kachroo, A., e Schwarzschild, M. A. (2010). Pathophysiological roles for purines: adenosine, caffeine and urate. *Prog Brain Res*, 183, 183-208.

- Morelli, M., Frau, L., e Simola, N. (2012). Alteration in the progression of dopamine neuron degeneration: may caffeine offer new perspective? *Exp Neurol*, 237(1), 218-222.
- Morelli, M., e Simola, N. (2010). Can dietary substances protect against Parkinson's disease? The case of caffeine. *Exp Neurol*, 225(2), 246-249.
- Moriette, G., Lescure, S., El Ayoubi, M., e Lopez, E. (2010). Apnea of prematurity: what's new?. *Arch Pediatr*, 17(2), 186-190.
- Mueni, E., Opiyo, N., e English, M. (2009). Caffeine for the management of apnea in preterm infants. *Int Health*, 1(2), 190-195.
- Muller, C. E., e Jacobson, K. A. (2011). Recent developments in adenosine receptor ligands and their potential as novel drugs. *Biochim Biophys Acta*, 1808(5), 1290-1308.
- Natarajan, G., Botica, M. L., Thomas, R., e Aranda, J. V. (2007). Therapeutic drug monitoring for caffeine in preterm neonates: an unnecessary exercise? *Pediatrics*, 119(5), 936-940.
- Nehlig, A. (2010). Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimers Dis*, 20(1), 85-94.
- Otberg, N., Teichmann, A., Rasuljev, U., Sinkgraven, R., Sterry, W., e Lademann, J. (2007). Follicular penetration of topically applied caffeine via a shampoo formulation. *Skin Pharmacol Physiol*, 20(4), 195-198.
- Palacios, N., Gao, X., McCullough, M. L., Schwarzschild, M. A., Shah, R., Gapstur, S., e Ascherio, A. (2012). Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women. *Mov Disord*, 27(10), 1276-1282.
- Picone, S., Bedetta, M., e Paolillo, P. (2012). Caffeine citrate: when and for how long. A literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(3), 11-14.
- Prasanthi, J. R., Dasari, B., Marwarha, G., Larson, T., Chen, X., Geiger, J. D., e Ghribi, O. (2010). Caffeine protects against oxidative stress and Alzheimer's disease-like pathology in rabbit hippocampus induced by cholesterol-enriched diet. *Free Radic Biol Med*, 49(7), 1212-1220.
- Prediger, R. D. (2010). Effects of caffeine in Parkinson's disease: from neuroprotection to the management of motor and non-motor symptoms. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 205-220.
- Rahman, A. (2009). The role of adenosine in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol*, 7(3), 207-216.
- Rawlings, A. V. (2006). Cellulite and its treatment. *Int J Cosmet Sci*, 28(3), 175-190.

- RCM-Peyona (2009). Chiesi Farmaceutici S.p.A. Consultado em 16 de agosto de 2013, disponível em <http://www.ema.europa.eu>.
- Reitz, C. (2012). Alzheimer's disease and the amyloid cascade hypothesis: a critical review. *Int J Alzheimers Dis*, 369808(10), 1-11.
- Renner, B., Clarke, G., Grattan, T., Beisel, A., Mueller, C., Werner, U., . . . Brune, K. (2007). Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 47(6), 715-726.
- Ribeiro, J. A., e Sebastiao, A. M. (2010). Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 2010-1379.
- Roh, M. R., e Chung, K. Y. (2009). Infraorbital dark circles: definition, causes, and treatment options. *Dermatol Surg*, 35(8), 1163-1171.
- Roure, R., Oddos, T., Rossi, A., Vial, F., e Bertin, C. (2011). Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, In vitro, ex vivo and in vivo studies. *Int J Cosmet Sci*, 33(6), 519-526.
- Sale, S. M. (2010). Neonatal apnoea. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 24(3), 323-336.
- Santos, C., Costa, J., Santos, J., Vaz-Carneiro, A., e Lunet, N. (2010). Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 187-204.
- Santos, C., Lunet, N., Azevedo, A., de Mendonca, A., Ritchie, K., e Barros, H. (2010). Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *J Alzheimers Dis*, 20(1), 175-185.
- Sawynok, J. (2011a). Caffeine and pain. *Pain*, 152(4), 726-729.
- Sawynok, J. (2011b). Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 311-329.
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., . . . Tin, W. (2006). Caffeine therapy for apnea of prematurity. *New England Journal of Medicine*, 354(20), 2112-2121.
- Schmidt, B., Roberts, R. S., Davis, P., Doyle, L. W., Barrington, K. J., Ohlsson, A., . . . Tin, W. (2007). Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 357(19), 1893-1902.
- Schmidt, M., Sachse, C., Richter, W., Xu, C., Fandrich, M., e Grigorieff, N. (2009). Comparison of Alzheimer Abeta(1-40) and Abeta(1-42) amyloid fibrils reveals similar protofilament structures. *Proc Natl Acad Sci USA*, 106(47), 19813-19818.

- Selkoe, D. J. (1996). Amyloid beta-protein and the genetics of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 271(31), 18295-18298.
- Shapiro, R. E. (2008). Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep*, 12(4), 311-315.
- Song, F., Qureshi, A. A., e Han, J. (2012). Increased caffeine intake is associated with reduced risk of basal cell carcinoma of the skin. *Cancer Res*, 72(13), 3282-3289.
- Sonsalla, P. K., Wong, L. Y., Harris, S. L., Richardson, J. R., Khobahy, I., Li, W., . . . German, D. C. (2012). Delayed caffeine treatment prevents nigral dopamine neuron loss in a progressive rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol*, 234(2), 482-487.
- Sousa, A. M., Franco, P. A., Ashmawi, H. A., e Posso Ide, P. (2008). Local effect of tramadol on formalin evoked flinching behavior in rats. *Rev Bras Anesthesiol*, 58(4), 371-379.
- Souza, R. A. G., e Sichieri, R. (2005). Consumo de cafeína e prematuridade. *Revista de Nutrição*, 18(5), 643-650.
- Spitzer, A. R. (2012). Evidence-based methylxanthine use in the NICU. *Clin Perinatol*, 39(1), 137-148.
- Steer, P., Flenady, V., Shearman, A., Charles, B., Gray, P. H., Henderson-Smart, D., . . . Walsh, A. (2004). High dose caffeine citrate for extubation of preterm infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89(6), 499-503.
- Supcun, S., Kutz, P., Pielemeier, W., e Roll, C. (2010). Caffeine increases cerebral cortical activity in preterm infants. *J Pediatr*, 156(3), 490-491.
- Tavares, C., e Sakata, R. K. (2012). Cafeína para o tratamento de dor. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62(3), 394-401.
- Tilley, S. L. (2011). Methylxanthines in asthma. *Handb Exp Pharmacol*, 200, 439-456.
- Tolosa, E., e Pont-Sunyer, C. (2011). Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 310(1-2), 4-8.
- Tworoger, S. S., Gertig, D. M., Gates, M. A., Hecht, J. L., e Hankinson, S. E. (2008). Caffeine, alcohol, smoking, and the risk of incident epithelial ovarian cancer. *Cancer*, 112(5), 1169-1177.
- Varma, S. D., Hegde, K. R., e Kovtun, S. (2008). UV-B-induced damage to the lens in vitro: prevention by caffeine. *J Ocul Pharmacol Ther*, 24(5), 439-444.
- Varma, S. D., Kovtun, S., e Hegde, K. (2010). Effectiveness of topical caffeine in cataract prevention: studies with galactose cataract. *Mol Vis*, 16, 2626-2633.

- Vila-Luna, S., Cabrera-Isidoro, S., Vila-Luna, L., Juarez-Diaz, I., Bata-Garcia, J. L., Alvarez-Cervera, F. J., . . . Gongora-Alfaro, J. L. (2012). Chronic caffeine consumption prevents cognitive decline from young to middle age in rats, and is associated with increased length, branching, and spine density of basal dendrites in CA1 hippocampal neurons. *Neuroscience*, 202, 384-395.
- Vogt, A., Mandt, N., Lademann, J., Schaefer, H., e Blume-Peytavi, U. (2005). Follicular targeting--a promising tool in selective dermatotherapy. *J Investig Dermatol Symp Proc*, 10(3), 252-255.
- Walther-Larsen, S., e Rasmussen, L. S. (2006). The former preterm infant and risk of post-operative apnoea: recommendations for management. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(7), 888-893.
- Warzak, W. J., Evans, S., Floress, M. T., Gross, A. C., e Stoolman, S. (2011). Caffeine consumption in young children. *J Pediatr*, 158(3), 508-509.
- Wei, C. J., Li, W., e Chen, J. F. (2011). Normal and abnormal functions of adenosine receptors in the central nervous system revealed by genetic knockout studies. *Biochim Biophys Acta*, 1808(5), 1358-1379.
- Wei, C. J., Singer, P., Coelho, J., Boison, D., Feldon, J., Yee, B. K., e Chen, J. F. (2011). Selective inactivation of adenosine A(2A) receptors in striatal neurons enhances working memory and reversal learning. *Learn Mem*, 18(7), 459-474.
- Welsh, E. J., Bara, A., Barley, E., e Cates, C. J. (2010). Caffeine for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*, 20(1), 1-32.
- Wostyn, P., Van Dam, D., Audenaert, K., e Deyn, P. P. (2011). Increased cerebrospinal fluid production as a possible mechanism underlying caffeine's protective effect against Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis*, 617420(10), 1-6.
- Xu, K., Xu, Y. H., Chen, J. F., e Schwarzschild, M. A. (2010). Neuroprotection by caffeine: time course and role of its metabolites in the MPTP model of Parkinson's disease. *Neuroscience*, 167(2), 475-481.
- Yang, H., Rouse, J., Lukes, L., Lancaster, M., Veenstra, T., Zhou, M., . . . Hunter, K. (2004). Caffeine suppresses metastasis in a transgenic mouse model: a prototype molecule for prophylaxis of metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 21(8), 719-735.
- York, J. R., Landers, S., Kirby, R. S., Arbogast, P. G., e Penn, J. S. (2004). Arterial oxygen fluctuation and retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants. *J Perinatol*, 24(2), 82-87.
- Zhao, J., Gonzalez, F., e Mu, D. (2011). Apnea of prematurity: from cause to treatment. *European Journal of Pediatrics*, 170(9), 1097-1105.